

明細書

アミド化合物及びその用途

〔技術分野〕

本発明は、インターロキン-8 (IL-8)、インターロキン-1 (IL-1)、インターロキン-6 (IL-6)、腫瘍壊死因子 (TNF- α)、GM-CSF等の炎症に直接的又は間接的に関与するサイトカインに対して優れた抑制作用を示す新規化合物、及び該化合物を含んでなる医薬、例えば抗炎症剤に関する。

〔背景技術〕

炎症とは異物、病原菌等の排除や、損傷を受けた組織の修復を目的として起こる生体の防御反応の一つである。炎症刺激を受けると、まず微小循環系の反応、特に血管の透過性の亢進が起こる。この血管の透過性の亢進には、ケミカルメディエーターやサイトカインが重要な役割を担っている。それに引き続いて、好中球の遊走、浸潤、活性化が起こり、炎症局所で異物、病原菌の貪食やデミカルメダイエーターの放出により炎症反応が惹起される。好中球に引き続き、マクロファージの遊走、局所への集積が起こり、活性化されたマクロファージは、好中球と同様に異物、病原菌、組織の崩壊産物などを貪食し、種々のサイトカインを産生する。その後、病原菌や異物、損傷を受けた組織が除去され、組織が再構築されると炎症は終息を迎える。以上は正常な反応としての炎症であるが、アレルギーや自己免疫疾患（慢性関節リウマチや全身性エリテマトーデス等）では、異常な免疫反応の結果、炎症が遅延したり、強い全身症状の出現を伴う。

多くのサイトカインが炎症反応の各局所で重要な役割を担っているが、例えば炎症局所への白血球の浸潤には、白血球の遊走、血管内皮細胞との接着、血管壁の通過が必要であるが、この現象にはIL-1、TNF- α 、IL-8等が関与しており、IL-1、TNF- α やIL-8で好中球が活性化され、リソソーム酵素の放出や活性酸素、プロスタグランジンの産生等が起こり、炎症が惹起される。IL-1、TNF- α 、IL-8等は循環中に移行すると、肝臓に働いて急

性期炎症蛋白 (CRP、SAA等) の産生を誘導したり、骨髄に作用して、好中球や血小板の増加を引き起こす。慢性関節リウマチ (RA) 等結合組織の炎症では、IL-1、TNF- α が線維芽細胞や破骨細胞を活性化し、プロスタグランジンやコラゲナーゼの産生を誘導するといわれている (Webio, 11 (2), 18-23, 1994)。

このように、IL-1やTNF- α は炎症反応の各局面で中心的役割を担っている。

ところでIL-8は、末梢血単球、組織マクロファージのみならず、ナチュラルキラー細胞として知られる大顆粒リンパ球 (large granular lymphocytes, LGL)、Tリンパ球や種々の組織・細胞 (線維芽細胞、血管内皮細胞、皮膚角化細胞等) によっても産生される。その際、産生刺激物質としては、LPS、PHA、PSK (Coriolus versicolor 由来蛋白結合性多糖体、クレスチン) 等のマイトゲン・レクチンや、IL-1、TNF- α 等のサイトカインが挙げられる。

これらの細胞の多くは、恒常的にはほとんどIL-8を産生しないが、上記のごときIL-8産生刺激物質によって刺激されると24時間以内に、未刺激時に比べ100倍を超えるIL-8を産生する。例えば、ヒト末梢血単核球をPSKで刺激すると、1時間以内にIL-8 mRNAが誘導され、3時間後にIL-8 mRNA量はピークに達し、その後、漸時減少する。IL-8 mRNA誘導に伴い、培地中に好中球遊走能を有するIL-8蛋白が刺激3時間後に検出され、漸時増加する。IL-1、TNF- α 刺激によるIL-8 mRNA誘導の時間経過も同様である。IL-8は、活性化マクロファージ等が産生する蛋白分解酵素に対して著しく安定である。

更に、IL-8の生物活性について述べるなら、IL-8はin vitroにおいて、好中球に対して走化性亢進作用、脱顆粒誘導作用、レスピラトリバースト (respiratory burst) 誘導作用、リソソーム酵素放出誘導作用、未刺激若しくは刺激血管内皮細胞への接着誘導作用、血管外遊走の亢進作用、接着因子発現の増強作用、ロイコトリエンB₄、HETE放出誘導作用等の作用を有し、T細胞に対し

ては定化性亢進作用、B細胞に対してはIL-4によるIgE産生抑制作用、好塩基球に対しては定化性亢進作用、ヒスタミン・ロイコトリエン放出誘導作用等を有している。また、in vivo においては、好中球・リンパ球の浸潤誘導作用の他、好中球増多症誘導作用、血管透過性の増強作用、好中球依存性関節滑膜炎破壊作用を有している(臨床免疫, 25 (8), 1013-1020, 1988)。

上記のとおり、IL-8は好中球に対して様々な作用を有しているが、好中球以外にもTリンパ球、好塩基球、単球、角化細胞、メラノーマ細胞等にも作用することがわかってきており、その生物活性、標的細胞は他のサイトカインと同様、実に多様であることがわかってきている。

一方、in vivo においてIL-8は、皮内注射により好中球、リンパ球の注射部位への浸潤をもたらし、また局所リンパ節へのTリンパ球のホーミング(homing)を増加させることが知られている。静脈若しくは腹腔注射により、末梢血中の好中球数を著しく増加させ、大量投与により肺胞等の破壊を起こすことも知られている。また、IL-8のラビット関節腔内投与により、大量の好中球浸潤を伴う関節滑膜炎の破壊がみられることも知られている。以上のことは、IL-8が強い炎症誘発作用をin vivo でも有することを示唆するものである。

上記のとおり、IL-8は好中球定化性亢進作用以外にも様々な作用を有し、更には腫瘍やリウマチ性の関節炎においてその関節液中にIL-8が検出されていること、乾癬等の皮膚炎においてもその皮膚片からIL-8が検出されていること、或いは喘息の場合においてその末梢血単核球がIL-8様定化性因子を産生していること、また成人呼吸窮迫症候群(adult respiratory distress syndrome, ARDS)の原因の一つと考えられる敗血症においてもその末梢血中にIL-8が検出されている事実からして、IL-8は炎症をはじめとした様々な疾患に関与していることは明らかである。

それ故、このようなIL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 等の炎症に関与するサイトカインを抑制する物質が得られるなら、それら物質は慢性関節リウマチ等のリウマチ性疾患、痛風による関節炎、全身性エリトマトーデス、乾癬・

関節症・アトピー性皮膚炎等の皮膚疾患、気管支喘息・ARDS・びまん性間質性肺炎等の呼吸器疾患、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病)、激症肝炎を含む急性・慢性肝炎、急性・慢性糸球体腎炎、腎盂腎炎、ペーチェー病・Vogt-小柳・原田病等に伴うぶどう膜炎、地中海熱(多発性顆粒膜炎)、心筋梗塞等の虚血疾患、敗血症に伴う全身循環不全や多臓器不全等に代表される好中球の浸潤を伴う非感染性、感染性疾患等に対する新しいケイゾの治療薬としても極めて有益である。とりわけ新しい作用機序の抗炎症剤としての有効性が期待される。

このような技術背景のもとに、最近、IL-8等の炎症性サイトカイン阻害活性を有する化合物の報告がなされている。例えば、特許平7-503017号公報にはサイトカイン阻害剤として4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-5-(4-ピリジル)イミダゾール等のイミダゾール誘導体が、特許平7-503018号公報にはサイトカイン阻害剤として1-(4-ピリジル)-2-(4-フルオロフェニル)-4-フェニルイミダゾール等のピリジル置換イミダゾール誘導体が、特許平3-34859号公報にはサイトカイン阻害活性を有するナフタレンメタンアミノ誘導体が開示されている。しかしながら、これら先行物には本発明化合物を示唆する記載はない。

更に、炎症性疾患等に関与する蛋白分解酵素阻害活性を有する化合物の報告もなされている。例えば、特開平4-330094号公報にはIL-1等の前炎症性変化を誘発するトロンビン等のセリンプロテアーゼ阻害剤として1-ブチルオキシカルボニル-L-トリメチルシリル-Ala-Pro-NH-CH((CH₃)₂N)-B-ヒナゾールが開示されている。また、特公平7-53705号公報にはN-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニル)-L-フェニルアラニン4-アセチルアニリド等のフェニルアラニン誘導体が開示されている。しかしながら、同公報にはフェニルアラニンの一方にアミノ基を、他方には4-アミノメチル-6員環-カルボニル基を有することを特徴とするものであり、しかも蛋白分解酵素阻害剤に関するものであって、本発明のごとき炎症性サイトカ

イン産生抑制剤に関するものではない。

本発明の目的は、IL-8、IL-1、TNF- α 、IL-6等の炎症性サイトカインの産生及び遊離を抑制する新規な選択的抗炎症剤になり得る化合物を提供することにある。

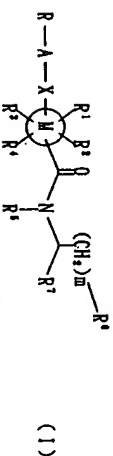
また本発明の目的は、該化合物を含む医薬を提供することにある。

「発明の開示」

本発明者らは、上記目的を達成するために鋭意研究を行った結果、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は次に示す通りである。

(1) 一般式 (1) :



(式中、RはR₁、R₂で置換されたアルコキシ基；R₃で置換されたアルキルチオ基；R₄で置換されたアルキルアミノ基；置換されていてもよい窒素含有非芳香族複素環基；又は水酸基（ここで、R₄はアミノ基、グアニジノ基、アミノ基、カルバモイル基、オレイド基、チオオレイド基、ヒドラジノ基、ヒドラジノカルボニル基又はイミノ基（これらの基は、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリアル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよい）を表し、

Aは置換されていてもよく、かつ鎖中に1以上の二重結合又は三重結合を有していてもよい直鎖又は分岐状のアルキレン基；又は単結合を表し、

Xは酸素原子；硫黄原子；-NR⁵-；-SO₂-；-SO₂-；-CR⁶R¹⁰-；-C≡C-；-C≡C-；-CO-；-COO-；-OOC-；-NR⁵CO-；-CONR⁵-；-NR⁵SO₂-；-SO₂NR⁵-；-CS-；-COS-；-O-CO-O-；-NR⁵-COO-；-OOC-NR⁵-；-NH-CO-NH-；-NH-CS-NH-；-NH-C(=NH)-NH-；

複素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する2価の芳香族複素環基；又はシクロアルキレン基（ここで、R⁶は水素原子；アルキル基；シクロアルキル基；アリアル基；アラルキル基；又はアミノ保護基を、R⁶、R¹⁰は同一又は異なって、水素原子；アルキル基；シクロアルキル基；アリアル基；又はアラルキル基を示す）を表し、

Mはアリアル基；シクロアルキレン基；又は複素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有し、かつ縮合環を形成してもよい2価の複素環基を表し、

R¹、R²、R³、R⁴は同一又は異なって、水素原子；水酸基；ハロゲン原子；水酸基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基；アルコキシ基；メルカプト基；アルキルチオ基；アルキル基、アリアル基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基；アルコキシカルボニル基；アリアルコキシカルボニル基；アシル基；又は-O-CO-R¹¹（ここで、R¹¹はアミノ基、アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、アリアル基、アリアルコキシ基、アリアルコキシカルボニル基、アラルキルオキシ基、アラルキルオキシカルボニル基、アルキルチオ基、アリアルチオ基、アシル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基又はアシル基で置換されていてもよい）；置換されていてもよいアルコキシ基；置換されていてもよいアリアル基；置換されていてもよいシクロアルキル基；置換されていてもよいアリアルコキシ基；置換されていてもよいアラルキルオキシ基；置換されていてもよいアラルチオ基を示す）を表し、

R⁵は水素原子；ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基；置換されていてもよいアラルキル基；又はアミノ保護基を表し、

mは0又は1～6から選ばれる整数を表し、

R⁴は置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよいシクロアルキル基；置換されていてもよい低級アルキル基；置換されていてもよい低級アルコキシ基；置換されていてもよい低級アルキルチオ基；低級アルキル基、アリール基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；又は置換されていてもよく、かつ置換原子、置換原子又は置換原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する置換環基を表し、

R¹は水素原子；置換されていてもよいアルキル基；置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよく、かつ置換原子、置換原子又は置換原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する芳香族置換環基；又は-CO(Y), R¹¹（ここで、Yは置換原子；置換原子；又は-NR¹¹-；又は-NR¹¹-SO₂-（R¹¹は水素原子；アルキル基；アラルキル基；水酸基；アルコキシ基；アリール基；又はアミノ保護基を示す）を、

pは0又は1を、

R¹¹は水素原子；水酸基、アルコキシ基、アルコキシアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換原子、置換原子又は置換原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する置換環基又はアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基（ここで、アミノ基はアルキル基、アリール基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよい）；置換されていてもよいアルケニル基；置換されていてもよいアルキニル基；置換されていてもよいシクロアルキル基；置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよいアラルキル基；置換されていてもよく、かつ置換原子、置換原子又は置換原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する置換環基；アタペンチル基；又はシクロアルキリデンアミノ基を示す）を表されるアミド化合物又はその薬学的に許容される鹽付加塩。

(2) 一般式(1)においてR、A、X、M、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹又はR¹²から選ばれる少なくとも1つの記号が、下記定義を満足するものであることを特徴とする(1)記載のアミド化合物又は薬学的に許容される鹽付加塩。

RはR₁₁；R₁₁で置換されたアルコキシ基；R₁₁で置換されたアルキルチオ基；R₁₁で置換されたアルキルアミノ基；又は低級アルキル基又はアミノ保護基で置換されていてもよい置換含有非芳香族置換環基（ここで、R₁₁はアミノ基、グアニジノ基、アミジノ基、カルバモイル基、ウレイド基、チオウレイド基、ヒドラジノ基、ヒドラジノカルボニル基又はイミノ基（これらの基は、低級アルキル基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよい）である）を示す。

Aは鎖中に1以上の二重結合又は三重結合を有していてもよい直鎖又は分岐状のアルキレン基；又は単結合を示す。

Xは置換原子；置換原子；-NR¹²-；-SO-；-SO₂-；-CR¹²-；-C≡C-；-C=C-；-CO-；-COO-；-OOC-；-NR¹²CO-；-CONR¹²-；-NR¹²SO₂-；-SO₂NR¹²-；-CS-；-COS-；-OCO-；-NR¹²-COO-；-OOC-NR¹²-；-NH-CO-NH-；-NH-CS-NH-；-NH-C(=NH)-NH-；置換原子、置換原子又は置換原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する2面の芳香族置換環基；又はシクロアルキレン基（ここで、R¹²は水素原子；低級アルキル基；アラルキル基；又はアミノ保護基を、R¹²、R¹²は同一又は異なって、水素原子；低級アルキル基；又はアラルキル基を示す）を示す。

Mはアリレン基；シクロアルキレン基；又は置換原子、置換原子又は置換原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有し、かつ縮合環を形成してもよい2面の置換環基を示す。

R¹、R²、R³、R⁴は同一又は異なって、水素原子；水酸基；ハロゲン原子；水酸基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基；低級アルコキシ基；メルカプト基；低級アルキルチオ基；低級アルキル基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシ基；低級ア

ルコキシカルボニル基；アリールオキシカルボニル基；アシル基；又は
 $-O-CO-R^{11'}$ （ここで、 $R^{11'}$ はアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、
 アシルオキシ基、アラルキルオキシ基、アラルキルオキシカルボニル基、アシル
 基、低級アルコキシ基又はカルボキシシル基から選ばれる置換基で置換されてい
 てもよい低級アルキル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基で置換されてい
 てもよい）；低級アルコキシ基；低級アルキル基、カルボキシシル基又はベンジルオキ
 シカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアリール基；又は置
 換されていてもよいシクロアルキル基を示す。

R^8 は水素原子；ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基；置換され
 ていてもよいアラルキル基；又はアミノ保護基を示す。

m は 0 又は 1〜6 から選ばれる整数を示す。

R^9 はアリール基；シクロアルキル基；又は置換原子又は置換原子
 から選ばれる 1 個以上のヘテロ原子を有する置換基（ここで、アリール基、シ
 クロアルキル基及び置換原子、置換原子又は置換原子から選ばれる 1 個以上のヘ
 テロ原子を有する置換基は、低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、低級ア
 ルコキシ基、アミノ基、カルボキシシル基又は低級アルコキシカルボニル基から選
 ばれる置換基で置換されていてもよい）を示す。

R^1 は水素原子；水酸基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチ
 オ基、カルボキシシル基、低級アルコキシカルボニル基又はアミノ基から選ばれる
 置換基で置換されていてもよい低級アルキル基；低級アルキル基で置換されてい
 てもよく、かつ置換原子、置換原子又は置換原子から選ばれる 1 個以上のヘテロ
 原子を有する芳香族置換基；又は $-CO(Y')$ 、 $R^{12'}$ （ここで、 Y' は置
 換原子；置換原子； $-NR^{12'}$ ；又は $-NR^{12'}$ $-SO_2$ $-(R^{12'})$ は水素原
 子；低級アルキル基；アラルキル基；水酸基；低級アルコキシ基；又はアミノ保
 護基を示す）を、 p は 0 又は 1 を、 $R^{12'}$ は水素原子；水酸基、低級アルコキシ
 基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アシルオ
 キシ基、カルボキシシル基、置換原子、置換原子又は置換原子から選ばれる 1 個以

上のヘテロ原子を有する置換基又はアミノ基から選ばれる置換基で置換されて
 いてもよいアルキル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基、アラルキル基又は
 アミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよい）；低級アルキル基で
 置換されていてもよいシクロアルキル基；低級アルキル基、ハロゲン原子、アミ
 ノ基、カルボキシシル基、水酸基又は低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置換
 されていてもよいアリール基；アラルキル基；低級アルキル基、ハロゲン原子、
 アミノ基、カルボキシシル基、水酸基又は低級アルコキシ基から選ばれる置換基で
 置換されていてもよく、かつ置換原子、置換原子又は置換原子から選ばれる 1 個
 以上のヘテロ原子を有する置換基；アタラシキ基；又はシクロアルキリデン
 アミノ基を示す。

(3) 一般式 (1) において R 、 A 、 X 、 M 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m 、
 R^6 又は R^7 から選ばれる少なくとも 1 つの記号が、下記定義を満足するもので
 あることを特徴とする (1) 記載のアミド化合物又は薬学的に許容される鹽付加塩。

R は R^{10} ； R^{10} で置換されたアルコキシ基；又は低級アルキル基又はアミノ保
 護基で置換されていてもよい置換含有非芳香族置換基（ここで、 R^{10} はアミノ
 基、グアニジノ基、アミジノ基又はカルバモイル基（これらの基は、低級アルキ
 ル基又はアミノ保護基で置換されていてもよい）である）を示す。

A は直鎖のアルキレン基；又は単結合を示す。

X は置換原子；置換原子； $-NR^{11'}$ $-$ ； $-CR^{11'}$ $R^{11'}$ $-$ ； $-COO-$ ；
 $-OOC-$ ； $-NR^{11'}$ $CO-$ ； $-CONR^{11'}$ $-$ ； $-NR^{11'}$ SO_2- ；
 $-SO_2NR^{11'}$ $-$ ；又は置換原子、置換原子又は置換原子から選ばれる 1 個以
 上のヘテロ原子を有する 2 価の芳香族置換基（ここで、 $R^{11'}$ は水素原子；低
 級アルキル基；又はアミノ保護基を、 $R^{11'}$ 、 $R^{11'}$ は同一又は異なって、水素
 原子；又は低級アルキル基を示す）を示す。

M はアリール基；又は置換原子、置換原子又は置換原子から選ばれる 1 個以
 上のヘテロ原子を有し、かつ縮合環を形成してもよい 2 価の置換基を示す。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は同一又は異なって、水素原子；水酸基；ハロゲン原

子：水酸基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されているもよい低級アルキル基；低級アルコキシ基；又は $-O-CO-R^{11''}$ （ここで、 $R^{11''}$ はアミノ基、アシルオキシ基又はアラルキルオキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されているもよい低級アルキル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基で置換されているもよい）；低級アルコキシ基；低級アルキル基で置換されているもよいアリアル基；又はシクロアルキル基を示す。
 R^4 は水素原子；低級アルキル基；又はアミノ保護基を示す。

mは1を示す。

R^4 はアリアル基；又はシクロアルキル基（ここで、アリアル基及びシクロアルキル基は、ハロゲン原子又は水酸基で置換されているもよい）を示す。

R^1 は水素原子；水酸基又は低級アルコキシ基で置換されているもよい低級アルキル基；低級アルキル基で置換されているもよく、かつ置換原子、置換原子又は置換原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する芳香族置換基；又は $-CO(Y')$ 、 $R^{11''}$ （ここで、 Y' は置換原子；置換原子；又は $-NR^{11''}$ （ $R^{11''}$ は水素原子；低級アルキル基；水酸基；又はアミノ保護基を示す）を、pは0又は1を、 $R^{11''}$ は水素原子；水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換原子、置換原子又は置換原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する置換基又はアミノ基から選ばれる置換基で置換されているもよいアルキル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されているもよい）；低級アルキル基で置換されているもよいシクロアルキル基；ハロゲン原子で置換されているもよいアリアル基；アラルキル基；低級アルキル基で置換されているもよく、かつ置換原子、置換原子又は置換原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する置換基；アダマンチル基；又はシクロアルキリデンアミノ基を示す。

(4) 一般式(1)においてR、A、X、M、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、m、 R^6 又は R^7 から選ばれる少なくとも1つの記号が、下記定義を満足するもので

あることを特徴とする (1)記載のアミド化合物又は薬学的に許容される鹽付加塩。

Rはアミノ基；アミノ基で置換された低級アルコキシ基；低級アルキル基で置換されているもよいビベンジル基；又は低級アルキル基で置換されているもよいイピペリル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基で置換されているもよい）を示す。

Aは直鎖のアルキレン基を示す。

Xは置換原子； $-NH-$ ；又は $-CH_2-$ を示す。

Mはアリアル基を示す。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は同一又は異なって、水素原子；水酸基；ハロゲン原子；又は $-O-CO-R^{11''}$ （ここで、 $R^{11''}$ はアミノ基、アシルオキシ基又はベンジルオキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されているもよい低級アルキル基；又は低級アルキル基で置換されているもよいフェニル基を示す）を示す。

R^4 は水素原子を示す。

mは1を示す。

R^4 はフェニル基を示す。

R^1 は $-COO-R^{11''}$ （ここで、 $R^{11''}$ は水素原子；水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、ビベンジル基、又は低級アルキル基で置換されているもよいアミノ基から選ばれる置換基で置換されているもよいアルキル基；低級アルキル基で置換されているもよいシクロヘキシル基；アラルキル基；低級アルキル基で置換されているもよいビペリル基；アダマンチル基；又はシクロヘキシリデンアミノ基を示す）を示す。

(5) Mがフェニル基である (4)記載のアミド化合物又は薬学的に許容される鹽付加塩。

(6) R^1 が $-COO-R^{11''}$ （ここで、 $R^{11''}$ は低級アルキル基；又は低級アルキル基で置換されているもよいシクロヘキシル基を示す）である (4)記載の

アミド化合物又は薬学的に許容される酸付加塩。

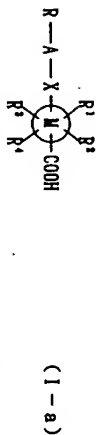
(7) Xが酸素原子又は-CH₂-である (4)記載のアミド化合物又は薬学的に許容される酸付加塩。

(8) R⁴がフェニル基であり、かつmが1である (4)記載のアミド化合物又は薬学的に許容される酸付加塩。

(9) Rが低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基で置換されていてもよいヒペラジニル基、又は低級アルキル基で置換されていてもよいヒペリジル基である (4)記載のアミド化合物又は薬学的に許容される酸付加塩。

(10) R¹、R²、R³、R⁴が同一又は異なって、水素原子；水酸基；ハロゲン原子；又は-O-CO-R¹¹... (ここで、R¹¹...は低級アルキル基又はフェニル基を示す) である (4)記載のアミド化合物又は薬学的に許容される酸付加塩。

(11)一般式 (1-a)



(式中、RはR₁、R₂で置換されたアルコキシ基；R₃で置換されたアルキルチオ基；R₄で置換されたアルキルアミノ基；置換されていてもよい窒素含有非芳香族置換基；又は水酸基 (ここで、R₁はアミノ基、グアニジノ基、アミジノ基、カルバモイル基、ウレイド基、チオウレイド基、ヒドラジノ基、ヒドラジノカルボニル基又はイミノ基 (これらの基は、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリアル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよい) である) を表し、

Aは置換されていてもよく、かつ環中に1以上の二重結合又は三重結合を有していてもよい直鎖又は分岐状のアルキレン基；又は単結合を表し、

Xは置換原子；置換原子：-NR⁴-；-SO-；-SO₂-；-CR¹R¹⁰-；-C≡C-；-C≡C-；-CO-；-COO-；-OOC-；-NR⁴CO-；-CONR⁴-；-NR⁴SO₂-；-SO₂NR⁴-；-CS-；-COS-；

-O-CO-O-；-NR⁴-COO-；-OOC-NR⁴-；

-NH-CO-NH-；-NH-CS-NH-；-NH-C(=NH)-NH-；置換原子、置換原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する2価の芳香族置換基；又はシクロアルキレン基 (ここで、R⁴は水素原子；アルキル基；シクロアルキル基；アリアル基；アラルキル基；又はアミノ保護基、

R¹、R¹⁰は同一又は異なって、水素原子；アルキル基；シクロアルキル基；アリアル基；又はアラルキル基を示す) を表し、

Mはアリアル基；シクロアルキレン基；又は置換原子、置換原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有し、かつ縮合環を形成してもよい2価の置換基を表し、

R¹、R²、R³、R⁴は同一又は異なって、水素原子；水酸基；ハロゲン原子；水酸基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基；アルコキシ基；メルカプト基；アルキルチオ基；アルキル基；アリアル基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシ基；アルコキシカルボニル基；アリアルコキシカルボニル基；アシル基；又は-O-CO-R¹¹ (ここで、R¹¹はアミノ基、アルコキシカルボニル基、アシル基、アリアル基、アリアルコキシ基、アリアルコキシカルボニル基、アラルキル基、アラルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アリアル基、低級アルコキシ基、カルボキシ基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基 (ここで、アミノ基は低級アルキル基又はアシル基で置換されていてもよい)；置換されていてもよいアルコキシ基；置換されていてもよいアリアル基；置換されていてもよいシクロアルキル基；置換されていてもよいアリアルコキシ基；置換されていてもよいアラルキル基；置換されていてもよいアラルコキシ基を示す) を表す) で表されるカルボン酸化合物。

(12)一般式 (1-a) においてR、A、X、M、R¹、R²、R³又はR⁴から

選ばれる少なくとも1つの記号が、下記定義を満足するものであることを特徴とする(11)記載のカルボン酸化合物。

Rはアミノ基；アミノ基で置換された低級アルコキシ基；低級アルキル基で置換されているよいビベンジル基；又は低級アルキル基で置換されているよいビベンジル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基で置換されているよい）を示す。

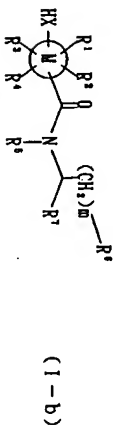
Aは直鎖のアルキレン基を示す。

Xは酸素原子；硫黄原子；-NH-；又は-CH₂-を示す。

Mはアリーレン基を示す。

R¹、R²、R³、R⁴は同一又は異なっており、水素原子；水酸基；ハロゲン原子；又は-O-CO-R¹¹...（ここで、R¹¹...はアミノ基、アシルオキシ基又はベンジロキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されているよい）低級アルキル基；又は低級アルキル基で置換されているよいフェニル基を示す。

(13)一般式(1-b)



式中、Xは酸素原子；硫黄原子；-NR¹-；-SO-；-SO₂-；-CR²R³-；-C≡C-；-C=C-；-CO-；-COO-；-OOC-；-NR⁴CO-；-CONR⁴-；-NR⁴SO₂-；-SO₂NR⁴-；-CS-；-COS-；-OCO-；-NR⁴-COO-；-OOC-NR⁴-；-NH-CO-NH-；-NH-CS-NH-；-NH-C(=NH)-NH-；窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する2面の芳香族素環基；又はシクロアルキレン基（ここで、R¹は水素原子；アルキル基；シクロアルキル基；アリール基；アラルキル基；又はアミノ保護基を、

R¹、R²は同一又は異なっており、水素原子；アルキル基；シクロアルキル基；アリール基；又はアラルキル基を示す）を表し、

Mはアリーレン基；シクロアルキレン基；又は窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有し、かつ縮合環を形成してもよい2面の複素環基を表し、

R¹、R²、R³、R⁴は同一又は異なっており、水素原子；水酸基；ハロゲン原子；水酸基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されているよいアルキル基；アルコキシ基；メルカプト基；アルキルチオ基；アルキル基、アリール基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されているよいアミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシ基；アルコキシカルボニル基；アリールオキシカルボニル基；アシル基；又は-O-CO-R¹¹（ここで、R¹¹はアミノ基、アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシ基、アラルキルオキシカルボニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アシル基、低級アルコキシ基、カルボキシ基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されているよい）アルキル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基又はアシル基で置換されているよい）；置換されているよいアルコキシ基；置換されているよいアリール基；置換されているよいシクロアルキル基；置換されているよいアリールオキシ基；置換されているよいアラルキルオキシ基；置換されているよいアルキルチオ基；又は置換されているよいアリールチオ基を示す）を表し、

R¹は水素原子；ハロゲン原子で置換されているよいアルキル基；置換されているよいアラルキル基；又はアミノ保護基を表し、

mは0又は1〜6から選ばれる整数を表し、

R¹は置換されているよいアリール基；置換されているよいシクロアルキル基；置換されているよい低級アルキル基；置換されているよい低級アルコキシ基；置換されているよい低級アルキルチオ基；低級アルキル基、アリール基、シ基；置換されているよい低級アルキルチオ基；低級アルキル基、アリール基、

アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；又は置換されていてもよく、かつ窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する置換基を表し、

R^1 は水素原子；置換されていてもよいアルキル基；置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよく、かつ窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する芳香族置換基；又は $-CO(Y)$ 、 R^{1a}

(ここで、 Y は酸素原子；硫黄原子； $-NR^{1a}-$ ；又は $-NR^{1a}-SO_2-$ (R^{1a} は水素原子；アルキル基；アラルキル基；水酸基；アルコキシ基；アリール基；又はアミノ保護基を示す)を、

p は0又は1を、

R^{1a} は水素原子；水酸基、アルコキシ基、アルコシアルコキシ基、アルコシカルボニル基、アシルオキシ基、カルボキシル基、窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する置換基又はアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基(ここで、アミノ基はアルキル基、アリール基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよい)；置換されていてもよいアルケニル基；置換されていてもよいアルキニル基；置換されていてもよいシクロアルキル基；置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよいアラルキル基；置換されていてもよく、かつ窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する置換基；アダーンチル基；又はシクロアルキリデンアミノ基を示す)を表す)で表されるアミド化合物。

(14)一般式(1-b)において X 、 M 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 、 R^1 又は R^1 から選ばれる少なくとも1つの記号が、下記定義を満足するものであることを特徴とする(13)記載のアミド化合物。

X は酸素原子；硫黄原子；又は $-NH-$ を示す。

M はアリーレン基を示す。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は同一又は異なって、水素原子；水酸基；ハロゲン原

子；又は $-O-CO-R^{1a}$ (ここで、 R^{1a} はアミノ基、アルコキシ基又はベンジルオキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基；又は低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基を示す)を示す。

R^1 は水素原子を示す。

m は1を示す。

R^1 はフェニル基を示す。

R^1 は $-COO-R^{1a}$ (ここで、 R^{1a} は水素原子；水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコシ低級アルコキシ基、低級アルコシカルボニル基、アシルオキシ基、ヒペラジニル基、又は低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよいシクロヘキシル基；アラルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよいヒペリジニル基；アダーンチル基；又はシクロヘキシリデンアミノ基を示す)を示す。

(15)薬学的に許容される担体及び(1)~(10)のいずれかに記載のアミド化合物又はその薬学的に許容される置換付加塩を含んでなる医薬組成物。

(16) (1)~(10)のいずれかに記載のアミド化合物又はその薬学的に許容される置換付加塩を有効成分とする炎症性サイトカイン産生抑制剤。

(17) (1)~(10)のいずれかに記載のアミド化合物又はその薬学的に許容される置換付加塩を有効成分とする炎症性疾患の予防又はその予防。

本明細書において、各置換基の定義は次の通りである。

「アルコキシ基」とは、炭素数1~6個の直鎖又は分岐状のアルコキシ基を意味し、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、ネオヘキシルオキシ基等が挙げられる。好ましくは炭素数1~4個の直鎖又は分岐状のアルコキシ

基であり、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基である。

「低級アルコキシ基」とは、炭素数1～4個の直鎖又は分岐状のアルコキシ基を意味し、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等が挙げられる。好ましくはメトキシ基、エトキシ基である。

「アルキルチオ基」とは、炭素数1～6個の直鎖又は分岐状のアルキルチオ基を意味し、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、tert-ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基、イソヘキシルチオ基、ネオヘキシルチオ基等が挙げられる。

「低級アルキルチオ基」とは、炭素数1～4個の直鎖又は分岐状のアルキルチオ基を意味し、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基等が挙げられる。

「アルキルアミノ基」とは、炭素数1～6個の直鎖又は分岐状のモノアルキルアミノ基又はジアルキルアミノを意味し、具体的にはメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、tert-ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、イソヘキシルアミノ基、ネオヘキシルアミノ基等が挙げられる。好ましくは直鎖のアルキルアミノ基であり、具体的にはメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基である。特に好ましくは炭素数1～

4個の直鎖のアルキルアミノ基であり、具体的にはメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基等である。

「窒素含有非芳香族置換基」とは、少なくとも1個の窒素原子を含有し、かつ他に置換原子又は置換原子を有しているもよい3～7員の非芳香族置換基を意味し、さらにこれらはベンゼン環と縮合してもよい。具体的にはアジリジニル基、チアゼチニル基、アゼチニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、ピラゾリニル基、モルホリニル基、モルホリノ基、オキサジニル基、チアジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピペリジノ基、ジオキサセピニル基、チアセピニル基、ジアセピニル基、パーヒドロジアセピニル基、アゼピニル基、パーヒドロアゼピニル基、インドリニル基、イソインドリニル基等が挙げられる。好ましくはアジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピラゾリジニル基、モルホリニル基、モルホリノ基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピペリジノ基、パーヒドロアゼピニル基である。特に好ましくはピロリジニル基、モルホリノ基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピペリジノ基である。

「アルキル基」とは、炭素数1～6個の直鎖又は分岐状のアルキル基を意味し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ネオヘキシル基等が挙げられる。

「低級アルキル基」とは、炭素数1～4個の直鎖又は分岐状のアルキル基を意味し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等が挙げられる。

「ハロゲン原子」とは、具体的にはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子である。

「ハロゲン化低級アルキル基」とは、前述の低級アルキル基にハロゲン原子が

置換したものであって、具体的にはフルオロメチル基、クロロメチル基、フロモメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、ジフルオロエチル基、ジクロロエチル基、ペンタトリフルオロエチル基、トリクロロエチル基、フルオロプロピル基等が挙げられる。好ましくは、フルオロメチル基、クロロメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、トリフルオロメチル基である。

「シクロアルキル基」とは、炭素数 3～7 個のシクロアルキル基を意味し、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。好ましくは炭素数 5 又は 6 個のシクロアルキル基であり、具体的にはシクロペンチル基、シクロヘキシル基である。

「アラルキル基」とは、アルキル基にアリール基が置換したものであって、具体的にはベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、ナフチルメチル基等が挙げられる。好ましくはベンジル基、フェネチル基である。

「アラルキルオキシ基」とは、前記のごときアラルキル基を有するアラルキルオキシ基であり、具体的にはベンジロキシ基、ベンズヒドリロキシ基、トリチロキシ基、フェネチロキシ基、3-フェニルプロピロキシ基、2-フェニルプロピロキシ基、4-フェニルブチロキシ基、ナフチルメトキシ基等が挙げられる。好ましくはベンジロキシ基、フェネチロキシ基である。

「アラルキルオキシカルボニル基」とは、前記のごときアラルキル基を有するアラルキルオキシカルボニル基であり、具体的にはベンジロキシカルボニル基、ベンズヒドリロキシカルボニル基、トリチロキシカルボニル基、フェネチロキシカルボニル基、3-フェニルプロピロキシカルボニル基、2-フェニルプロピロキシカルボニル基、4-フェニルブチロキシカルボニル基、ナフチルメトキシカルボニル基等が挙げられる。好ましくはベンジロキシカルボニル基、フェネチロキシカルボニル基である。

「アリール基」とは、フェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリ

ル基、ピフェニル基等を意味し、好ましくはフェニル基、ナフチル基である。

「アリールオキシ基」とは、前記のごときアリール基を有するアリールオキシ基であり、具体的にはフェノキシ基、ナフチロキシ基等が挙げられる。

「アリールオキシカルボニル基」とは、前記のごときアリール基を有するアリールオキシカルボニル基であり、具体的にはフェノキシカルボニル基、ナフチロキシカルボニル基等が挙げられる。

「アリールチオ基」とは、前記のごときアリール基を有するアリールチオ基であり、具体的にはフェニルチオ基、ナフチルチオ基等が挙げられる。

「アミノ保護基」とは、通常用いられる保護基であり、アミノ基を結反応から保護するものであれば特に限定されない。具体的にはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、オキサリル基、スクシニル基、ヒバロイル基、2-クロロアセチル基、2-ブromoアセチル基、2-ヨードアセチル基、2, 2-ジクロロアセチル基、2, 2, 2-トリクロロアセチル基、2, 2, 2-トリフルオロアセチル基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基、ベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基、4-ニトロベンゾイル基、ナフチルカルボニル基、アタマンチルカルボニル基、フタロイル基等のアシル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンチルオキシカルボニル基、イソベンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、2-クロロエトキシカルボニル基、2-ヨードエトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロ-tert-ブトキシカルボニル基、ベンズヒドリロキシカルボニル基、ビス-(4-メトキシフェニル)メトキシカルボニル基、フェニルオキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基、2-トリフェニルシリルエトキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基、2-トリフェニルシリルエトキシカルボニル基、フルオレニル-8-メトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；ビニルオキシカルボニル基、2-ブromベニルオキシカルボニル基、2-クロロ-2-ブromベニルオキシカルボニル基、3-メトキシカルボニル-2-ブromベ

ニルオキシカルボニル基、2-メチル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-ブチニルオキシカルボニル基、シナミルオキシカルボニル基等のアルケニルオキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基、4-ブロモベンジルオキシカルボニル基、2-クロロベンジルオキシカルボニル基、3-クロロベンジルオキシカルボニル基、3, 5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、2-ニトロベンジルオキシカルボニル基、4-ニトロベンジルオキシカルボニル基、2-ニトロ-4, 5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；エチレンビス（ジメチルシリル）基、プロピレンビス（ジメチルシリル）基、エチレンビス（ジエチルシリル）基等のアルキレンビス（ジアルキルシリル）基；メチルチオカルボニル基、エチルチオカルボニル基、ブチルチオカルボニル基、tert-ブチルチオカルボニル基等のアルキルチオカルボニル基；ベンジルチオカルボニル基等のアラルキルチオカルボニル基；ジシクロヘキシルホスホリル基、ジフェニルホスホリル基、ジベンジルホスホリル基、ジー（4-ニトロベンジル）ホスホリル基、フェノキシフェニルホスホリル基等のホスホリル基；ジエチルホスフイニル基、ジフェニルホスフイニル基等のホスフイニル基等が挙げられる。

「鎖中に1以上の二重結合又は三重結合を有している」ともよい直鎖又は分岐状の「鎖中に1以上の二重結合又は三重結合を有している」ともよいアルキレン基を意味し、具体的にはメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、ヘプタメチレン基、オクタメチレン基、ノナメチレン基、デカメチレン基、シメチルメチレン基、ジエチルメチレン基、プロピレン基、メチルエチレン基、エチルエチレン基、プロピルエチレン基、イソプロピルエチレン基、メチルペンタエチレン基、エチルヘキサメチレン基、ジメチルエチレン基、メチルトリエチレン基、ジメチルトリメチレン基、ビニレン基、プロペニレン基、ブ

チニレン基、ブタジエニレン基、ペンチニレン基、ベンタジエニレン基、ヘキセニレン基、ヘキサジエニレン基、ヘキサトリエニレン基、ヘプテニレン基、ヘプタジエニレン基、ヘプタトリエニレン基、オクタニレン基、オクタジエニレン基、オクタトリエニレン基、オクタテトラエニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基、メチルプロピニレン基等が挙げられる。好ましくは直鎖のアルキレン基であり、具体的にはメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、ヘプタメチレン基、オクタメチレン基、デカメチレン基、ビニレン基、プロペニレン基、ブタメチレン基、ノナメチレン基、デカメチレン基、ペンタジエニレン基、ヘキサジエニレン基、ヘキサトリエニレン基、ヘプタジエニレン基、ヘプタトリエニレン基、オクタジエニレン基、オクタテトラエニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基である。特に好ましくは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、ヘプタメチレン基、オクタメチレン基等の炭素数1〜8個の直鎖のアルキレン基である。

「置換原子、置換原子又は置換原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する2個の芳香族置換基」とは、置換原子、置換原子又は置換原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する5又は6員の2個の芳香族置換基を意味し、具体的にはテトラゾール環、オキサジアゾール環、チアジアゾール環、トリアゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、ピラゾール環、ピロール環、フラン環、チオフェン環、テトラジン環、トリアジン環、ピラジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ビリジン環等の2個の芳香族置換基が挙げられる。好ましくは5員の2個の芳香族置換基であり、具体的にはテトラゾール環、オキサジアゾール環、チアジアゾール環、トリアゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、ピラゾール環、ピロール環、フラン環、チオフェ

ン環の2個の芳香族置換基である。特に好ましくはオキサジアゾール環、チア
ジアゾール環、トリアゾール環の2個の芳香族置換基である。

「シクロアルキル基」とは、炭素数3〜7個のシクロアルキレン基、即ち2
個のシクロアルキル基を意味し、具体的にはシクロプロピレン基、シクロブチ
レン基、シクロペンチレン基、シクロヘキシル基、シクロヘプタチレン基等が挙げ
られる。好ましくは炭素数5又は6個のシクロアルキレン基であり、具体的には
シクロペンチレン基、シクロヘキシル基である。

「アリール基」とは、具体的にはフェニレン基、ナフチレン基、アントリ
レン基、フエナントリレン基、ビフェニレン基等が挙げられる。好ましくはフェ
ニレン基、ナフチレン基、ビフェニレン基である。

「置換原子、置換原子又は置換原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有し、
かつ縮合環を形成してもよい2個の置換基」とは、具体的にはジオキソラン環、
ジチオール環、ピロリジン環、モルホリン環、オキサジン環、ピペラジン環、ピ
ペリジン環、ピロリジン環、イミダゾリジン環、イミダゾリン環、ピラゾリジン環、
ピラゾリン環、チアトリアゾール環、テトラゾール環、オキサジアゾール環、チ
アジアゾール環、トリアゾール環、イソオキサゾール環、オキサゾール環、チア
ゾール環、イミダゾール環、ピラゾール環、ピロール環、フラン環、チオフェン
環、テトラジン環、トリアジン環、ピラジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、
ピリジン環、フロイソオキサゾール環、イミダゾチアゾール環、チエノイソチア
ゾール環、チエノチアゾール環、イミダゾピラゾール環、シクロペンタピラゾ
ール環、ピロピロール環、チエノチオフェン環、チアジアゾロピリミジン環、チ
アゾチアジン環、チアゾロピリミジン環、チアゾロピリジン環、オキサゾロピ
リミジン環、オキサゾロピリジン環、ベンゾオキサゾール環、ベンゾイソチアゾ
ール環、ベンゾチアゾール環、イミダゾピラジン環、フリン環、ピラゾロピリミ
ジン環、イミダゾピリジン環、ベンゾイミダゾール環、インダゾール環、ベンゾ
オキサチオール環、ベンゾジオキソール環、ベンゾジチオール環、インドリジン
環、インドリン環、イソインドリン環、フロピリミジン環、フロピリジン環、ベ

ンゾフラン環、イソベンゾフラン環、チエノピリミジン環、チエノピリジン環、
ベンゾチオフェン環、シクロペンタオキサジン環、シクロペンタフラン環、ベン
ゾオキサジン環、ベンゾチアジン環、キナゾリン環、ナフチリジン環、キノリ
ン環、イソキノリン環、ベンゾピラン環、ピリドピリダジン環、ピリドピリミジ
ン環等の2個の置換基が挙げられる。好ましくはピペラジン環、ピペリジン環、
ピリジン環、ベンゾオキサゾール環、ベンゾイソチアゾール環、ベンゾチアゾ
ール環、ベンゾイミダゾール環の2個の置換基である。

「アルコキシカルボニル基」とは、炭素数2〜7個の直鎖又は分岐状のアルコ
キシカルボニル基を意味し、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボ
ニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカル
ボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert
-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカ
ルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカル
ボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、イソヘキシルオキシカルボニル基、
ネオヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。好ましくは炭素数2〜5個の
直鎖又は分岐状のアルコキシカルボニル基であり、具体的にはメトキシカルボニ
ル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボ
ニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシ
カルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基である。

「低級アルコキシカルボニル基」とは、炭素数2〜5個の直鎖又は分岐状のアル
コキシカルボニル基を意味し、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカ
ルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシ
カルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert
-ブトキシカルボニル基等が挙げられる。好ましくはメトキシカルボニル
基、エトキシカルボニル基である。

「アシル基」とは、具体的にはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブ
チリル基、イソブチリル基、パシリル基、イソパシリル基、ヒバイル基、カブ

ロイル基、イソカプロイル基、アクリロイル基、プロピオロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基、イソクロトノイル基、ペンゾイル基、ナフトイル基、トルオイル基、ヒドロアトロポイル基、アトロポイル基、シンナモイル基、フロイル基、グリセロイル基、トロポイル基、ペンジロイル基、サリチロイル基、アニソイル基、バニロイル基、ベラトロイル基、ヒペロニロイル基、プロトカタケオイル基、カロイル基等が挙げられる。好ましくはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ヒバロイル基、ペンゾイル基、ナフトイル基である。

「アシルオキシ基」とは、前記のときアシル基を有するアシルオキシ基であり、具体的にはホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ペンゾイルオキシ基、ナフトイルオキシ基、カプロイルオキシ基、イソカプロイルオキシ基、アクリロイルオキシ基、プロピオロイルオキシ基、メタクリロイルオキシ基、クロトノイルオキシ基、イソクロトノイルオキシ基、ペンゾイルオキシ基、ナフトイルオキシ基、トルオイルオキシ基、ヒドロアトロポイルオキシ基、アトロポイルオキシ基、シンナモイルオキシ基、フロイルオキシ基、グリセロイルオキシ基、トロポイルオキシ基、ペンジロイルオキシ基、サリチロイルオキシ基、アニソイルオキシ基、バニロイルオキシ基、ベラトロイルオキシ基、ヒペロニロイルオキシ基、プロトカタケオイルオキシ基、カロイルオキシ基等が挙げられる。好ましくはホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ヒバロイルオキシ基、ペンゾイルオキシ基、ナフトイルオキシ基である。

R¹における「置換原子、置換原子又は置換原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する置換基」とは、置換原子、置換原子又は置換原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する8〜7員の置換基を意味し、具体的にはアジリジニル基、オキシラニル基、アゼチル基、アゼチジニル基、オキセタニル基、チアトリアゾリル基、テトラゾリル基、シチアゾリル基、オキサジチアゾリル基、チ

アジアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ジオキサニル基、ピロリル基、ピロリジニル基、フラニル基、チエニル基、テトラジニル基、シチアジニル基、チアジニル基、トリアジニル基、モルホリニル基、モルホリノ基、オキサジニル基、チアジニル基、ピペラジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピペリジニル基、ピペリジノ基、ピリジニル基、ピラニル基、チオピラニル基、ジオキサセピニル基、シアセピニル基、アセピニル基等が挙げられる。好ましくは5又は6員の置換基であり、具体的にはチアトリアゾリル基、テトラゾリル基、シチアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ピラゾリル基、シオキノラニル基、ピロリル基、ピロリジニル基、フラニル基、チエニル基、テトラジニル基、シチアジニル基、チアジニル基、トリアジニル基、モルホリニル基、モルホリノ基、オキサジニル基、チアジニル基、ピペラジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピペリジニル基、ピペリジノ基、ピリジニル基、ピラニル基、チオピラニル基であり、特に好ましくはピロリル基、フラニル基、チエニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピペリジノ基、ピリジニル基である。

「置換原子、置換原子又は置換原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する芳香族置換基」とは、置換原子、置換原子又は置換原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する5又は6員の芳香族置換基を意味し、具体的にはテトラゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、フラニル基、チエニル基、テトラジニル基、トリアジニル基、チアジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピペリジニル基、ピペリジノ基、ピリジニル基、ピラニル基、チオピラニル基、ジオキサセピニル基、シアセピニル基、アセピニル基等が挙げられる。好ましくは5員の芳香族置換基であり、具体的にはテトラゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、

ヒラゾリル基、ヒロリル基、フラニル基、チエニル基である。特に好ましくはオキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基である。

「アルコキシアルコキシ基」とは、炭素数1〜6個の直鎖又は分岐状のアルコキシ基が置換したものを意味し、具体的にはメトキシメトキシ基、エトキシメトキシ基、プロポキシメトキシ基、イソプロポキシメトキシ基、ブトキシメトキシ基、イソブトキシメトキシ基、sec-ブトキシメトキシ基、tert-ブトキシメトキシ基、ペンチルオキシメトキシ基、ネオペンチルオキシメトキシ基、ヘキシルオキシメトキシ基、イソヘキシルオキシメトキシ基、ネオヘキシルオキシメトキシ基、tert-ヘキシルオキシメトキシ基、メトキシエトキシ基、エトキシエトキシ基、プロポキシエトキシ基、イソプロポキシエトキシ基、ブトキシエトキシ基、イソブトキシエトキシ基、sec-ブトキシエトキシ基、tert-ブトキシエトキシ基、ペンチルオキシエトキシ基、イソペンチルオキシエトキシ基、ネオペンチルオキシエトキシ基、tert-ペンチルオキシエトキシ基、ヘキシルオキシエトキシ基、イソヘキシルオキシエトキシ基、ネオヘキシルオキシエトキシ基、tert-ヘキシルオキシエトキシ基、メトキシプロポキシ基、エトキシプロポキシ基、プロポキシプロポキシ基、イソプロポキシプロポキシ基、ブトキシプロポキシ基、イソブトキシプロポキシ基、sec-ブトキシプロポキシ基、tert-ブトキシプロポキシ基、ペンチルオキシプロポキシ基、ネオペンチルオキシプロポキシ基、tert-ペンチルオキシプロポキシ

基、ヘキシルオキシブトキシ基、イソヘキシルオキシブトキシ基、ネオヘキシルオキシブトキシ基、tert-ヘキシルオキシブトキシ基、メトキシペンチルオキシ基、エトキシペンチルオキシ基、プロポキシペンチルオキシ基、イソプロポキシペンチルオキシ基、ブトキシペンチルオキシ基、イソブトキシペンチルオキシ基、sec-ブトキシペンチルオキシ基、tert-ブトキシペンチルオキシ基、ペンチルオキシペンチルオキシ基、イソペンチルオキシペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシペンチルオキシ基、ヘキシルオキシペンチルオキシ基、イソヘキシルオキシペンチルオキシ基、ネオヘキシルオキシペンチルオキシ基、tert-ヘキシルオキシペンチルオキシ基、メトキシヘキシルオキシ基、エトキシヘキシルオキシ基、プロポキシヘキシルオキシ基、イソプロポキシヘキシルオキシ基、ブトキシヘキシルオキシ基、イソブトキシヘキシルオキシ基、sec-ブトキシヘキシルオキシ基、tert-ブトキシヘキシルオキシ基、ペンチルオキシヘキシルオキシ基、イソペンチルオキシヘキシルオキシ基、ネオペンチルオキシヘキシルオキシ基、tert-ペンチルオキシヘキシルオキシ基、ヘキシルオキシヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシヘキシルオキシ基、ネオヘキシルオキシヘキシルオキシ基、tert-ヘキシルオキシヘキシルオキシ基等が挙げられる。好ましくは炭素数1〜4個の直鎖又は分岐状のアルコキシ基に、炭素数1〜4個の直鎖又は分岐状のアルコキシ基が置換したものであり、具体的にはメトキシメトキシ基、エトキシメトキシ基、プロポキシメトキシ基、イソプロポキシメトキシ基、ブトキシメトキシ基、イソブトキシメトキシ基、sec-ブトキシメトキシ基、tert-ブトキシメトキシ基、ペンチルオキシメトキシ基、ネオペンチルオキシメトキシ基、ヘキシルオキシメトキシ基、イソヘキシルオキシメトキシ基、ネオヘキシルオキシメトキシ基、tert-ヘキシルオキシメトキシ基、メトキシエトキシ基、エトキシエトキシ基、プロポキシエトキシ基、イソプロポキシエトキシ基、ブトキシエトキシ基、イソブトキシエトキシ基、sec-ブトキシエトキシ基、tert-ブトキシエトキシ基、ペンチルオキシエトキシ基、イソペンチルオキシエトキシ基、ネオペンチルオキシエトキシ基、tert-ペンチルオキシエトキシ基、ヘキシルオキシエトキシ基、イソヘキシルオキシエトキシ基、ネオヘキシルオキシエトキシ基、tert-ヘキシルオキシエトキシ基、メトキシプロポキシ基、エトキシプロポキシ基、プロポキシプロポキシ基、イソプロポキシプロポキシ基、ブトキシプロポキシ基、イソブトキシプロポキシ基、sec-ブトキシプロポキシ基、tert-ブトキシプロポキシ基、ペンチルオキシプロポキシ基、ネオペンチルオキシプロポキシ基、tert-ペンチルオキシプロポキシ

ジプトキシ基、プロボキシジプトキシ基、イソプロボキシジプトキシ基、プトキシジプトキシ基、イソプトキシジプトキシ基、sec-プトキシジプトキシ基、tert-プトキシジプトキシ基である。

「低級アルコキシ低級アルコキシ基」とは、炭素数1～4個の直鎖又は分岐状のアルコキシ基に、炭素数1～4個の直鎖又は分岐状のアルコキシ基が置換したものであり、具体的にはメトキシメトキシ基、エトキシメトキシ基、プロボキシメトキシ基、イソプロボキシメトキシ基、プトキシメトキシ基、sec-プトキシメトキシ基、tert-プトキシメトキシ基、メトキシエトキシ基、エトキシエトキシ基、プロボキシエトキシ基、イソプロボキシエトキシ基、プトキシエトキシ基、tert-プトキシエトキシ基、イソtert-プトキシエトキシ基、sec-プトキシエトキシ基、tert-プトキシエトキシ基、メトキシプロボキシ基、エトキシプロボキシ基、プロボキシプロボキシ基、イソプロボキシプロボキシ基、プトキシプロボキシ基、イソプトキシプロボキシ基、sec-プトキシプロボキシ基、tert-プトキシプロボキシ基、メトキシジプトキシ基、エトキシジプトキシ基、プロボキシジプトキシ基、イソプロボキシジプトキシ基、tert-プトキシジプトキシ基、sec-プトキシジプトキシ基、tert-プトキシジプトキシ基等が挙げられる。好ましくはメトキシメトキシ基、エトキシメトキシ基、メトキシエトキシ基、エトキシエトキシ基である。

R¹¹における「置換原子、置換原子又は置換原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する置換基」とは、置換原子、置換原子又は置換原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する3～7員の置換環基を意味し、具体的にはアジリジニル基、オキシラニル基、アゼチル基、アゼチジニル基、オキセタニル基、チアトリアゾリル基、テトラゾリル基、ジチアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジチアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ジオキソラニル基、ピロリル基、ピロリジニル基、フラニル基、チエニル基、テトラジニル基、ジチアジニル基、チアジチニル基、トリアジニル基、モルホリニル基、モ

ルホリノ基、オキサジニル基、チアジニル基、ピペラジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピペリジニル基、ピペリジノ基、ピリジニル基、ピラジニル基、チオピラジニル基、ジオキサセピニル基、ジアセピニル基、アセピニル基等が挙げられる。好ましくは5又は6員の置換環基であり、具体的にはチアトリアゾリル基、テトラゾリル基、ジチアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジチアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ジオキソラニル基、ピロリル基、ピロリジニル基、フラニル基、チエニル基、テトラジニル基、ジチアジニル基、チアジチアジニル基、トリアジニル基、モルホリニル基、ピラジニル基、ピリノ基、オキサジニル基、チアジニル基、ピペラジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピペリジニル基、ピペリジノ基、ピリジニル基、ピラジニル基、チオピラジニル基であり、特に好ましくはピロリル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピリジニル基である。

「アルケニル基」とは、炭素数2～6個の直鎖又は分岐状のアルケニル基を意味し、具体的にはアリル基、ビニル基、プロペニル基、イソプロペニル基、1-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-メチル-1-ブテニル基、クロチル基、1-メチル-3-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-メチル-2-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基等が挙げられる。

「アルキニル基」とは、炭素数2～6個の直鎖又は分岐状のアルキニル基を意味し、具体的にはプロパルギル基、2-ブチニル基、1-メチル-2-ブチニル基、2-ペンチニル基、1-メチル-3-ペンチニル基、1-メチル-4-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、5-ヘキシニル基等が挙げられる。

「シクロアルキリデンアミノ基」とは、具体的にはシクロプロピリデンアミノ基、シクロブチリデンアミノ基、シクロペンチリデンアミノ基、シクロヘキシリデンアミノ基、シクロヘブチリデンアミノ基等が挙げられる。好ましくはシクロペンチリデンアミノ基、シクロヘキシリデンアミノ基である。

Rにおける置換されたアルコキシ基の「アルコキシ基」とは、炭素数1～6個の直鎖又は分岐状のアルコキシ基を意味し、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、ネオヘキシルオキシ基等が挙げられる。好ましくは直鎖のアルコキシ基であり、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基である。特に好ましくは炭素数1～4個の直鎖のアルコキシ基であり、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基である。

Rにおける置換されたアルキルチオ基の「アルキルチオ基」とは、炭素数1～6個の直鎖又は分岐状のアルキルチオ基を意味し、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、tert-ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基、イソヘキシルチオ基、ネオヘキシルチオ基等が挙げられる。好ましくは直鎖のアルキルチオ基であり、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基である。特に好ましくは炭素数1～4個の直鎖のアルキルチオ基であり、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基である。

「置換されていてもよい置換含有非芳香族置換基」の「置換されていてもよい」とは、1～3個の置換基により置換されていてもよいことを意味し、該置換基は同一又は異なってもよく、また置換基の位置は任意であって特に限定されるものではない。具体的には前述の低級アルキル基；前述のハロゲン化低級アルキル基；前述のシクロアルキル基；前述のアラルキル基；前述のアリール基；前述のアミノ保護基等が挙げられる。好ましくは低級アルキル基、アミノ保護基である。

「置換されていてもよく、かつ鎖中に1以上の二重結合又は三重結合を有していてもよい直鎖又は分岐状のアルケン基」の「置換されていてもよい」とは、1個以上の置換基で置換されていてもよいことを意味し、具体的には前述のハロゲン原子；水酸基；前述の低級アルキル基、前述のハロゲン化低級アルキル基、前述のシクロアルキル基、前述のアラルキル基、前述のアリール基又は前述のアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；前述の低級アルコキシ基；前述のアラルキル基；前述のシクロアルキル基等である。

R¹¹における「置換されていてもよいアルコキシ基」及び「置換されていてもよいアルキルチオ基」の「置換されていてもよい」とは、1個以上の置換基により置換されていてもよいことを意味し、該置換基は同一又は異なってもよく、また置換基の位置は任意であって特に限定されるものではない。具体的には前述のハロゲン原子；前述の低級アルコキシ基；前述のアルキルチオ基；前述の低級アルキル基又は前述のアシル基で置換されていてもよいアミノ基；カルボキシ基；前述のアルコキシカルボニル基；前述のアシルオキシ基；前述のアリール基；前述のアリールオキシ基；前述のアリールチオ基；前述のアリールオキシカルボニル基；前述のアラルキルオキシ基；前述のアラルキルオキシカルボニル基等である。好ましくはアミノ基；低級アルコキシ基；ハロゲン原子；カルボキシ基；アルコキシカルボニル基；アラルキルオキシカルボニル基である。

R¹¹における「置換されていてもよいアリール基」、「置換されていてもよいシクロアルキル基」、「置換されていてもよいアリールオキシ基」、「置換されていてもよいアラルキルオキシ基」及び「置換されていてもよいアリールチオ基」の「置換されていてもよい」とは、環上に1～3個の置換基を有していてもよいことを意味し、該置換基は同一又は異なってもよく、また置換基の位置は任意であって特に限定されるものではない。具体的には前述の低級アルキル基；前述のハロゲン原子；前述の低級アルコキシ基；前述のアルキルチオ基；前述の低級アルキル基又は前述のアシル基で置換されていてもよいアミノ基；カルボキシ

ル基：前述のアルコキシカルボニル基；前述のアシルオキシ基；
 前述のアリール基；前述のアリールオキシ基；前述のアリールチオ基；前述のア
 リールオキシカルボニル基；前述のアラルキルオキシ基；前述のアラルキルオキ
 シカルボニル基である。好ましくは低級アルキル基；アミノ基；低級アルコキ
 シ基；ハロゲン原子；カルボキシル基；アルコキシカルボニル基；アラルキルオ
 キシカルボニル基であり、特に好ましくは低級アルキル基である。

R⁴における「置換されているよりアルキル基」の「置換されているより
 い」とは、アリール基上に1〜3個の置換基を有しているよりことを意味し、
 該置換基は同一又は異なっているよりよく、また置換基の位置は任意であって特に
 限定されるものではない。具体的には前述の低級アルキル基；前述の低級アルコ
 キシ基；前述のアシル基；前述の低級アルキル基又は前述のアシル基で置換され
 ているよりアミノ基；前述のアルコキシカルボニル基；前述のアリールオキシ
 カルボニル基；前述のアリールオキシ基；前述のアルキルチオ基；前述のアリ
 ールチオ基；前述のアリール基；前述のハロゲン原子等である。好ましくは低級ア
 ルキル基；低級アルコキシ基；ハロゲン原子であり、特に好ましくは低級アルキ
 ル基である。

R⁴における「置換されているより低級アルキル基」、「置換されているより
 よい低級アルコキシ基」及び「置換されているより低級アルキルチオ基」の「
 置換されているよりよい」とは、1個以上の置換基により置換されているよりこ
 とを意味し、該置換基は同一又は異なっているよりよく、また置換基の位置は任意
 であって特に限定されるものではない。具体的には前述のハロゲン原子；水酸基；
 前述のアルコキシ基；前述のアリールオキシ基；前述の低級アルキル又は前述の
 アシル基で置換されているよりアミノ基；メルカプト基；前述のアルキルチオ
 基；前述のアリールチオ基；カルボキシル基；前述のアルコキシカルボニル基；
 前述のアリールオキシカルボニル基；カルバモイル基；メチルスルホニル基；エ
 チルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基等のアルキルスルホニル基；メチ
 ルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基等のア

ルキルスルフィニル基；フェニルスルホニル基等のアリールスルホニル基；前述
 のハロゲン化低級アルキル基；スルファミン基；シアノ基；ニトロ基等である。
 好ましくはハロゲン原子；水酸基；アルコキシ基；アミノ基；カルボキシル基；
 アルコキシカルボニル基である。

R⁴における「置換されているよりアリール基」、「置換されているよりよい
 シクロアルキル基」及び「置換されているよりよく、かつ置換原子又は
 置換原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する置換環基」の「置換されて
 いるよりよい」とは、1個以上の置換基により置換されているよりことを意味し、
 該置換基は同一又は異なっているよりよく、また置換基の位置は任意であって特に
 限定されるものではない。具体的には前述の低級アルキル基；前述のハロゲン原
 子；水酸基；前述のアルコキシ基；前述のアリールオキシ基；前述の低級アルキ
 ル基又は前述のアシル基で置換されているよりアミノ基；メルカプト基；前述
 のアルキルチオ基；前述のアリールチオ基；カルボキシル基；前述のアルコキシ
 カルボニル基；前述のアリールオキシカルボニル基；カルバモイル基；メチルス
 ルホニル基、エチルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基等のアルキルスル
 ホニル基；メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、イソプロピルスルフ
 イニル基等のアルキルスルフィニル基；フェニルスルホニル基等のアリールスル
 ホニル基；前述のハロゲン化低級アルキル基；スルファミン基；シアノ基；ニ
 トロ基等である。好ましくは低級アルキル基；ハロゲン原子；水酸基；アルコキ
 シ基；アミノ基；カルボキシル基；アルコキシカルボニル基である。

R³における「置換されているよりアルキル基」の「置換されているよりよい」
 とは、1個以上の置換基により置換されているよりことを意味し、該置換基は
 同一又は異なっているよりよく、また置換基の位置は任意であって特に限定される
 ものではない。具体的には水酸基；前述の低級アルコキシ基；メルカプト基；前
 述の低級アルキルチオ基；カルボキシル基；前述の低級アルコキシカルボニル基；
 前述の低級アルキル基又は前述のアシル基で置換されているよりアミノ基；ハ
 ロゲン原子等である。好ましくは水酸基；ハロゲン原子；低級アルコキシ基であ

る。

R¹における「置換されていてもよいアリール基」及び「置換されていてもよく、かつ置換原子又は置換原子から選ばれる１個以上のヘテロ原子を有する芳香族置換基」の「置換されていてもよい」とは、項上に１～３個の置換基を有していてもよいことを意味し、該置換基は同一又は異なっているもよく、また置換基の位置は任意であって特に限定されるものではない。具体的には前述の低級アルキル基；水酸基；前述の低級アルコキシ基；メルカプト基；前述の低級アルキルチオ基；カルボキシ基；前述の低級アルコキシカルボニル基；前述の低級アルキル基又は前述のアシル基で置換されていてもよいアミノ基；ハロゲン原子等である。好ましくは水酸基；低級アルキル基；ハロゲン原子；低級アルコキシ基である。

R^{1a}における「置換されていてもよいアルケニル基」及び「置換されていてもよいアルキニル基」の「置換されていてもよい」とは、１個以上の置換基により置換されていてもよいことを意味し、該置換基は同一又は異なっているもよく、また置換基の位置は任意であって特に限定されるものではない。具体的には水酸基；前述のアルコキシ基；カルボキシ基；前述のアルコキシカルボニル基；前述のアシルオキシ基；前述のアルキル基、前述のアリール基、前述のアラルキル基又は前述のアミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基等である。好ましくは水酸基；アルコキシ基；カルボキシ基；アルコキシカルボニル基；アシルオキシ基である。

R^{1b}における「置換されていてもよいシクロアルキル基」、置換されていてもよいアリール基」及び「置換されていてもよく、かつ置換原子又は置換原子から選ばれる１個以上のヘテロ原子を有する置換基」の「置換されていてもよい」とは、項上に１～３個の置換基を有していてもよいことを意味し、該置換基は同一又は異なっているもよく、また置換基の位置は任意であって特に限定されるものではない。具体的には水酸基；前述の低級アルコキシ基；メルカプト基；前述の低級アルキルチオ基；カルボキシ基；前述の低級アルコキシ

ルボニル基；前述の低級アルキル基；前述の低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基；前述のハロゲン原子；カルバモイル基；シアノ基；前述のアシル基；ニトロ基；メチルスルホニル基、エチルスルホニル基等のアルキルスルホニル基；メチルスルフィニル基等のアルキルスルフィニル基；スルファミル基；前述の低級アルキル基、前述のアリール基又は前述のアラルキル基で置換されていてもよいアゾメチン基；メトキシアミノ基、イソプロポキシアミノ基等のアルコキシアミノ基；前述の低級アルキル基、前述のアリール基又は前述のアラルキル基で置換されていてもよいヒドラジノ基；アルコキシチオカルボニル基；前述の低級アルキル基、前述のアリール基又は前述のアラルキル基で置換されていてもよいアミノオキシ基；チオアルカノイル基等である。好ましくは水酸基；低級アルキル基；ハロゲン原子；低級アルコキシ基；アミノ基；カルボキシ基である。

R^{1c}における「置換されていてもよいアラルキル基」の「置換されていてもよい」とは、アリール基上に１～３個の置換基を有していてもよいことを意味し、該置換基は同一又は異なっているもよく、また置換基の位置は任意であって特に限定されるものではない。具体的には前述の低級アルキル基；前述の低級アルコキシ基；前述のアシル基；前述の低級アルキル基又は前述のアシル基で置換されていてもよいアミノ基；前述のアルコキシカルボニル基；前述のアリールオキシカルボニル基；前述のアリールオキシ基；前述のアルキルチオ基；前述のアリールチオ基；前述のハロゲン原子等である。好ましくは低級アルキル基；低級アルコキシ基；ハロゲン原子である。

一般式（１）で示される本発明化合物は、例えば下記の方法により合成することができ、本発明化合物の合成方法はこれらに限定されるものではない。

クロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、氷冷下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

この方法は、特にXが酸素原子、硫黄原子である場合に好適である。

また、化合物(V1)は下記の方法により合成することもできる。

(工程2)

化合物(V1)は、化合物(IV)と化合物(III)とを、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等の塩基存在下、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、エーテル、ベンゼン、トルエン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、-78℃乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

この方法は、特にXが硫黄原子、酸素原子である場合に好適である。

また、Xが-SO₂、-SO₃の場合、上記工程1又は工程2で得られた対応するスルフィドを過酸化水素、過酢酸、メタ過ヨウ素酸塩、メタクロロ過安息香酸、硝酸アシル、四酸化二酸素等の酸化剤で酸化することにより合成することができる。

更に、化合物(V1)、特にXが-NR¹、-CR¹R¹⁰である場合には下記の方法によっても合成することができる。

(工程3)

化合物(V1)は、化合物(V)と化合物(III)とを、必要に応じて適当な塩基(例えば、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラザン、カリウムヘキサメチルジシラザン、n-ブチルリチウム、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等)の存在下、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテ

ル、ジメトキシエタン、トルエン、ヘキサン、ジメチルスルホキシド等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中で縮合させ、次いで白金黒、酸化白金、パラジウム黒、酸化パラジウム、水酸化パラジウム、パラジウム炭素、ラネーニッケル等の金属触媒存在下、水素ガスにて接触還元させるか、又は水素化ホウ素ナトリウム、ジアン化水素化ホウ素ナトリウム、トリメチルシラン、トリエチルシラン、アルカリ金属-アツモニウム、アルカリ金属-エチルアツミン、ナトリウムアマルガム、カリウムアマルガム等の還元剤で処理することにより合成することができる。

化合物(1)は、上記工程1、2又は3で得られた化合物(V1)を下記工程4～6に付すことにより合成することができる。

(工程4)

化合物(V1)は、化合物(V1)をナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属の水酸化物若しくは炭酸塩、1, 5-ジアザビシクロ(4. 8. 0)ノン-5-エン、1, 8-ジアザビシクロ(5. 4. 0)ウンデカ-7-エン等の塩基、又は塩酸、臭化水素酸、酢酸、塩化水素、臭化水素、フッ化水素、酢酸、トリフルオロ酢酸等の酸存在下、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン、キシレン等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、氷冷下乃至加温下で反応させるか、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、白金黒、酸化白金、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭素、ラネーニッケル等の金属触媒存在下、水素ガスにて接触還元させるか、又はテトラエチルアツモニウムフロライド、テトラ-*n*-ブチルアツモニウムフロライド等の4級アツモニウムフロライドの存在下、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、氷冷下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

(工程5)

化合物(1')は、化合物(V1)と化合物(VIII)とを、1-エチル

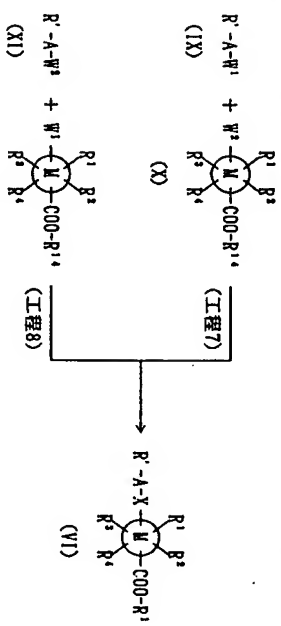
-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(WSC・HC1)、ジクロロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジフェニルホルミルアジド(DPPA)、カルボニルジイミダゾール(CDI)等の縮合剤にて、必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、ヒドロキシアクソイミド(HOSu)、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボン酸イミド(HONB)等の活性化剤存在下、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、四塩化炭素、トルエン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、氷冷下乃至室温下で反応させることにより合成することができる。但し、化合物(V11)が例えば塩酸塩等の場合は、この反応はトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン等の塩基の存在下で行ってもよい。また、R¹が-CONHOH、-CH₂OH等の水酸基を有する基の場合は、化合物(V11)として、予めその水酸基が保護されたものを用いる。

(工程6)

R¹における水酸基保護基又はアミノ保護基の脱離工程であって、適宜公知の方法を採用すればよい。例えば、R¹におけるアミノ保護基がBoc(tert-ブトキシカルボニル基)である場合は、化合物(1')を塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、塩化水素-ジオキサン、塩化水素-エーテル、塩化水素-酢酸エチル等の酸存在下、ジオキサン、エーテル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、酢酸エチル等の有機溶媒、水若しくはこれらの混合溶媒中で反応させることにより、化合物(1)を得ることができる。また、例えばアミノ保護基がベンジルオキシカルボニル基の場合には、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の金属触媒存在下、水素ガスにて接触還元することにより合成することができる。さらにR¹が水酸基保護基で保護された水酸

基の場合には、接触還元等の常法により合成することができる。なお、R¹が水酸基を保護した基である場合には、接触還元等の常法により水酸基保護基を脱離後、若しくは同時に上記工程を行ってもよい。

また、化合物(1)においてR¹がカルボキシル基である場合は、例えばR¹がtert-ブトキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基である化合物(1')を合成後、上記反応に付することにより合成することができる。



(式中、W¹は、-COW²；-SO₂、W²；又は-O-COW²(ここで、W²は水酸基又はハロゲン原子を示す)を、

W¹は水酸基；メルカプト基；又は-NR²H(ここで、R²は前記と同義である)を表し、

A、X、M、R¹、R²、R³、R⁴及びR^{1'4}は前記と同義である)

また、化合物(V1)において、Xが-COO-；-CONR²-；

-SO₂、NR²-；-COS-；-OOC-NR²-；-O-CO-O-の場合には、下記の方法によっても合成することができる。

(工程7)

化合物(V1)は、化合物(IX)と化合物(X)とを、WSC・HC1、DCC、DPPA、CDI等の縮合剤にて、必要に応じてHOBT、HOSu、HONB等の活性化剤存在下、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホ

ルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、四塩化炭素、トルエン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、氷冷下乃至加温下で反応させる（この反応はトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルピリジン等の塩基の存在下で行ってもよい）か、ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属の水酸化物若しくは炭酸塩、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、N-メチルピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の塩基存在下、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、氷冷下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

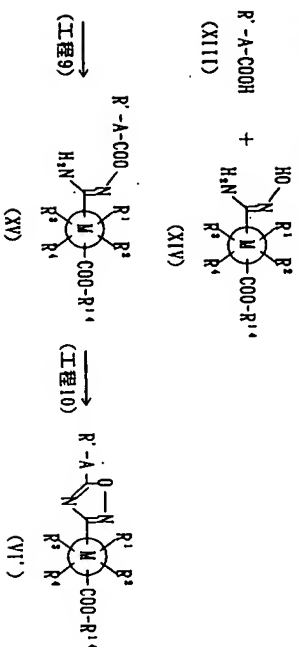
化合物 (VI1) において、Xが $-OOC-$ 、 $-NR^1CO-$ 、

$-NR^1SO_2-$ 、 $-NR^1-COO-$ の場合には、下記の方法によっても合成することができる。

(工程 8)

化合物 (VI1) は、化合物 (XI1) と化合物 (XI11) とを用いて、前記工程 7 と同様の方法により合成することができる。

更に、Xが窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれた 1 個以上のヘテロ原子を有する 2 価の芳香族複素環基、例えばオキサジアゾール環の 2 価基である場合には、下記の方法によっても合成することができる。



(式中、A、M、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 及び R¹⁴ は前記と同義である)

(工程 9)

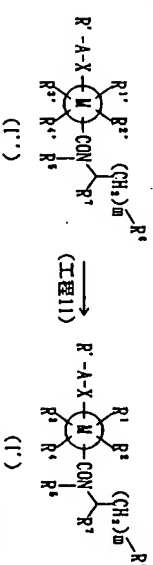
化合物 (XV) は、化合物 (XI11) と化合物 (XIV) とを、WSC・HCl、DCC、DPPA、CDI 等の縮合剤にて、必要に応じて HOBT、HOSu、HONB 等の活性化剤存在下、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、四塩化炭素、トルエン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、氷冷下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。なお、この反応はトリメチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルピリジン等の塩基の存在下で行ってもよい。

(工程 10)

化合物 (VI1') は、化合物 (XV) をトルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、キシレン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、加熱することにより合成することができる。

なお、上記工程 7、8 及び 10 で得られた化合物 (VI1) 及び化合物 (VI1') を、上記工程 4~6 と同様の方法で処理することにより化合物 (1) を合成することができる。

化合物 (1) の R¹、R²、R³、R⁴ の少なくとも 1 つがハロゲン原子である場合には、下記の方法によっても合成することができる。



[式中、R¹、R²、R³、R⁴ は、同一又は異なって水素原子；水酸基；水酸基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子から選ばれた置換基で置換されているともよいアルキル基；アルコキシ基；メルカプト基；アルキルチオ基；アル

キル基、アリール基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；シアノ基；カルボキシ基；アルコキシカルボニル基；アリールオキシカルボニル基；アシル基；又は-O-CO-R¹¹（ここで、R¹¹は前記と同義である）から選ばれる基であって、かつ少なくとも1つが水素原子を渡し、

A、X、M、m、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷は前記と同義である）

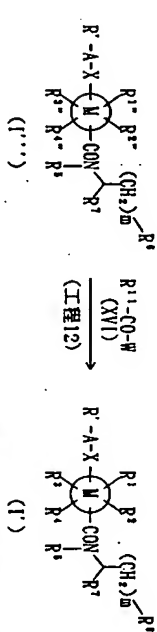
(工程11)

化合物(1')は、化合物(1'')を、次亜塩素酸tert-ブチル、次亜臭素酸tert-ブチル、次亜ヨウ素酸tert-ブチル、塩化スルフリル、臭化スルフリル、塩化チオニル、臭化チオニル、フッ素、臭素、ヨウ素、フッ化水素、ニフ化セレン等のハロゲン化剤の存在下、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、ベンゼン、エーテル、デトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール、四塩化炭素、酢酸エチル等の有機溶媒若しくはこれらの混合溶媒中又は無溶媒で、氷冷下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。この工程で保護基がはずれた場合には、再保護を行う。例えばBoc基の場合には、適当な塩基存在下（トリエチルアミン、ピリジン等）、ジ炭酸-tert-ブチル等で保護を行う。

なお、得られた化合物(1')を上記工程6と同様の方法で処理することにより化合物(1)を合成することができる。

また、上記工程11は、化合物(1'')に対応する化合物(V1)を合成した後に行ってもよく、次いで前記工程4〜6と同様の方法で処理することにより化合物(1)を合成することができる。

化合物(1)のR¹、R²、R³、R⁴の少なくとも1つが-O-CO-R¹¹である場合には、下記の方法によっても合成することができる。



(式中、R^{1''}、R^{2''}、R^{3''}、R^{4''}は同一又は異なっており、水素原子；水酸基；ハロゲン原子；水酸基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基；アルコキシ基；メルカプト基；アルキルチオ基；アルキル基、アリール基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシ基；アルコキシカルボニル基；アリールオキシカルボニル基；又はアシル基であり、かつ少なくとも1つが水酸基を渡し、

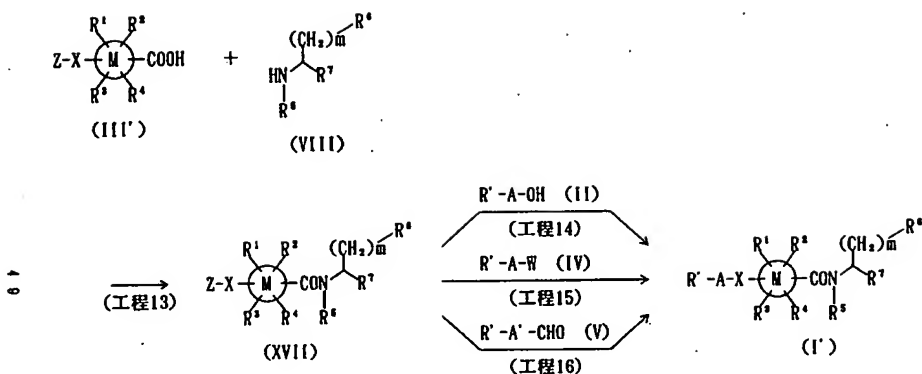
A、X、M、m、W、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR¹¹は前記と同義である）

(工程12)

化合物(1')は、化合物(1'')を、ジクロロメタン、クロロホルム、エーテル、デトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、アセトニトリル等の有機溶媒中又はこれらの混合溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の塩基存在下、化合物(XVI)と反応させることにより合成することができる。

なお、得られた化合物(1')を上記工程6と同様の方法で処理することにより化合物(1)を合成することができる。

また、一般式(1)で示される本発明化合物は、下記の合成方法でも合成することができる。



49

(式中、A、A'、X、M、m、W、Z、R'、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷は前記と同義である)

(工程13)

化合物(XVII)は、化合物(III')と化合物(VII)とを上記工程5と同様の反応に付すことにより合成することができる。

(工程14)

化合物(I')は、化合物(II)と化合物(XVII)とを上記工程1と同様の反応に付すことにより合成することができる。

また、化合物(I')は下記の方法により合成することもできる。

(工程15)

化合物(I')は、化合物(IV)と化合物(XVII)とを上記工程2と同様の反応に付すことにより合成することができる。

更に、化合物(I')、特にXが-NR⁶-、-CR⁶R¹⁶-の場合には下記の方法によっても合成することができる。

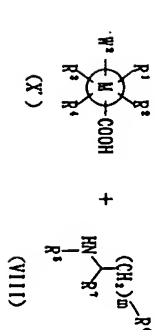
(工程16)

化合物(I')は、化合物(V)と、化合物(XVII)とを上記工程3と同様の反応に付すことにより合成することができる。

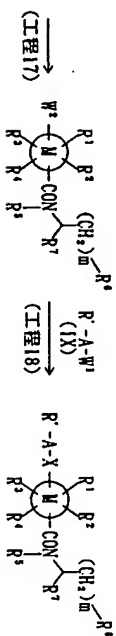
なお、化合物(I)は、上記工程14~16で得られた化合物(I')を上記工程8と同様の反応に付すことにより合成することができる。

また、化合物(I')において、Xが-COO-、-CONR⁶-、

-SO₂NR⁶-、-COS-、-OOC-NR⁶-、-O-CO-O-の場合には、下記の方法によっても合成することができる。



50



(式中、A、X、M、m、W¹、W²、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷は前記と同様である)

(工程17)

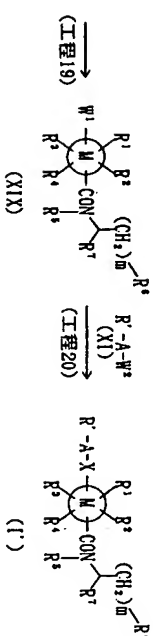
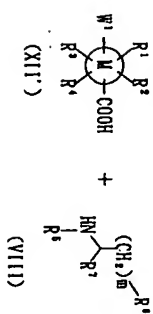
化合物(XVII1)は、化合物(X')と化合物(VI11)とを上記工程5と同様の反応に付すことにより合成することができる。

(工程18)

化合物(I')は、化合物(IX)と化合物(XVII1)とを上記工程5と同様の反応に付すことにより合成することができる。

また、化合物(I')において、Xが-OOC-；-NR⁶CO-；

-NR⁶SO₂-；-NR⁶-COO-の場合には、下記の方法によっても合成することができる。



(式中、A、X、M、m、W¹、W²、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷は前記と同様である)

(工程19)

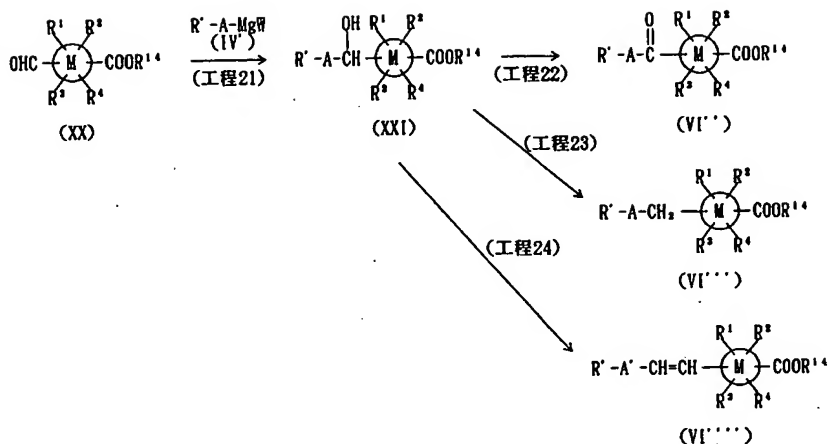
化合物(XIX)は、化合物(XI1')と化合物(VI11)とを上記工程5と同様の反応に付すことにより合成することができる。

(工程20)

化合物(I')は、化合物(XI)と化合物(XIX)とを上記工程8と同様の反応に付すことにより合成することができる。

なお、化合物(I)は、上記工程18及び工程20で得られた化合物(I')を上記工程8と同様の反応に付すことにより合成することができる。

Xが-CR⁶R⁷；-CO-；-C=C-；-CS-の場合には、下記の方法によっても合成することができる。



(式中、A、A'、M、X、m、W'、W''、R'、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びR^{1,4}は前記と同義である)

(工程21)

化合物(XXI)は、化合物(IV)より常法で調製された対応するグリニャ

ール試薬(VI')と化合物(XX)とを、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、-78℃乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

(工程22)

化合物(VI'')は、化合物(XXI)を無水クロム酸、クロロクロム酸ピリジニウム、二酸化マンガン、次亜塩素酸ナトリウム、四酸化ルテニウム等の酸化剤存在下、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、氷冷下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

なお、Xが-C-S-の場合には、上記方法で得られた化合物(VI'')を酸化水素、五酸化リン、2,4-bis(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド(LAWSON 試薬)等の存在下、ベンゼン、トルエン、メタノール、エタノール等の有機溶媒又はその混合溶媒中、氷冷下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

(工程23)

化合物(VI''')は、化合物(XXI)を、トリエチルシラン、水素化リチウムアルミニウム-塩化アルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム-トリフルオロボラン、シアノ水素化ホウ素ナトリウム-ヨウ化メチル、トリフェニルホスホニウム等の還元剤存在下、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、-78℃乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

(工程24)

化合物(VI''')は、化合物(XXI)を硫酸、リン酸、硫酸水素カリウム、シュウ酸、ピロエチルホルホン酸、三フッ化ホウ素-エーテル錯体、塩化チオニル-ピリジン、オキシ塩化リン-ピリジン、メタンスルホニルクロライド-ピリジン、ピロエチルホルホンクロライド-ピリジン等の存在下、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、氷冷下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

なお、これら上記工程22～24で得られた化合物(VI')、(VI'')、(VI''')を上記工程4～6と同様の方法で処理することにより化合物(1)を合成することができる。

また、一般式(1)の化合物は常法に従って、無機酸(例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、硝酸)又は有機酸(例えば、シュウ酸、マレイン酸、フマール酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、酢酸、乳酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、安息香酸、吉草酸、マロン酸、ニコチン酸、プロピオン酸)と処理することにより、薬学的に許容される酸付加塩とすることができる。

このようにして得られる化合物は公知の分離精製法、例えば蒸餾、減圧蒸餾、溶媒抽出、晶析、再結晶、クロマトグラフィー等により、単離精製することができる。

本発明の化合物には、不斉炭素に基づく立体異性体1個以上が含まれ、そのような異性体及びそれらの混合物はすべてこの発明の範囲内に包含される。また、水和物、薬学的に許容される有機溶媒との溶媒和物も本発明に含まれる。さらに、本発明化合物のプロドラッグも本発明に範囲内に包含される。

本発明化合物は、哺乳動物(例えば、ヒト、ウサギ、イヌ、ネコ等)において、優れた炎症性サイトカイン産生抑制作用を有し、慢性関節リウマチ等のリウマチ性疾患、痛風による関節炎、全身性エリトマトーデス、乾癬・関節症・アトピー性皮膚炎等の皮膚疾患、気管支喘息・気管支炎・ARDS・びまん性間質性肺炎等の呼吸器疾患、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病)、重症肝炎を含む急性・慢性肝炎、慢性糸球体腎炎、腎盂腎炎、ペーチェット病・Vogt-小柳・原田病等に伴うぶどう膜炎、地中海熱(多発性脾腫炎)、心筋梗塞等の虚血疾患、敗血症に伴う全身循環不全や多臓器不全等に代表される好中球の浸潤を伴う非感染性、感染性疾患等の予防又は治療に有用である。

また、IL-6、GM-CSF等の炎症性サイトカインに対しても抑制作用を有することが認められている。

一般式(1)で示される本発明化合物又はその薬学的に許容される塩類を有効成分としてなる医薬製剤として用いる場合には、通常、それ自体公知の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘潤剤、矯味剤、溶媒補助剤、その他の添加剤、具体的には水、植物油、エタノール又はベンジアルアルコールのようなアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、ラクトース、でんぷん等のような散水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン等と混合して、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、坐剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トローチ剤、エアゾール剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の態様で医薬組成物とし、経口又は非経口的に投与することができる。

投与量は、疾患の種類及び程度、投与化合物並びに投与経路、患者の年齢、性別、体重等によって異なるが、例えば成人患者に経口投与する場合、通常1日当たり0.01～1000mg、好ましくは0.1～1000mg程度の範囲から選ばれ、また成人患者にi.v.投与する場合、通常1日当たり0.01～1000mg、好ましくは0.05～500mg程度の範囲から選ばれ、これを1回又は数回に分けて投与することができる。

以下、製造例及び実施例を挙げて、本発明を更に具体的に説明する。

まず、表1に示す中間体化合物の製造例について示す。

表 1

製造例	
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

製造例 1

- 5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシ-3-メチル安息香酸
2, 4-ジヒドロキシ-3-メチル安息香酸メチル (9. 9 g) の酢酸エチル

(100 ml) 溶液に氷冷下、次亜塩素酸tert-ブチル (12. 3 ml) を加えた。2時間攪拌後、ヘキサン (200 ml) を加え、氷冷することにより結晶を析出させた。この結晶を濾取し、メタノール (20 ml) 及びテトラヒドロフラン (THF) (20 ml) の混合溶媒に溶かし、1 M水酸化リチウム水溶液 (40 ml) を加え、18時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、有機層を減圧濃縮することにより変質化合物 (4. 14 g、収率37%) を得た。

製造例 2

メチル 2-ヒドロキシベンゾエート-4-カルボキサミドオキシム
2-ヒドロキシ-4-シアノ安息香酸メチル (2. 00 g) のメタノール (30 ml) 溶液に、水 (6 ml)、ヒドロキシアミン・塩酸塩 (1. 57 g) 及び重炭酸ナトリウム (1. 9 g) を加え、70℃で3時間加熱攪拌した。反応液を濃縮し、10%クエン酸水溶液を加え、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=3/2 v/v) で精製することにより変質化合物 (823 mg、収率35%) を得た。

製造例 3

1-tert-ブトキシカルボニル-4-エチルイソニベコチン酸
(1) 1-tert-ブトキシカルボニル-4-エチルイソニベコチン酸エチル 1-tert-ブトキシカルボニルイソニベコチン酸エチル (576 mg) の THF (15 ml) 溶液に、リチウムジイソプロピルアミド (290 mg) の THF (10 ml) 溶液を、アルゴンガス気流下、-78℃で加え、そのまま1時間攪拌した。ヨウ化エチル (0. 36 ml) を上記溶液に-78℃で加え、18時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、有機層を減圧濃縮することにより変質化合物 (585 mg、収率92%) を得た。
(2) 1-tert-ブトキシカルボニル-4-エチルイソニベコチン酸

1-tert-ブトキシカルボニル-4-エチルアニソニベンゾチン酸エチル (570 mg)のエタノール(10 ml)溶液に、1M水酸化リチウム水溶液(8 ml)を加え、20時間加熱還流した。その後、反応液を濃縮して、残渣に水を加えた。水層をエーテルで洗浄し、1N塩酸で酸性にし、エーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより表題化合物(233 mg、収率45%)を得た。

製造例 4

1-フェニルアラニルアミノベンゼン・塩酸塩

N-tert-ブトキシカルボニル-1-フェニルアラニン・塩酸塩 (2.65 g) 及びアニリン (1.02 g) のジメチルホルムアミド(DMF)(50 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルベンゾトリアゾール)カルボジイミド・塩酸塩 (WSC・HCl) 及びヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (1.5 g) を室温下に加え、6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液、水、飽和重曹水、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶液を減圧除去することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-1-フェニルアラニルアミノベンゼンを得た。得られた化合物をジクロロメタン (20 ml) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (10 ml) を室温下に加え、1時間攪拌した。反応液にトルエン (10 ml) を加え、減圧濃縮した。残渣に1M塩化水素-エーテル溶液 (10 ml) を加え、結晶化させることにより、表題化合物 (1.45 g、収率52%) を得た。

製造例 5

1-フェニルアラニル-O-ベンジルヒドロキシミド・塩酸塩

N-tert-ブトキシカルボニル-1-フェニルアラニン (2.65 g) 及びO-ベンジルヒドロキシアミン・塩酸塩 (1.60 g) を用いて、上記製造例4と同様の反応を行い、表題化合物 (2.48 g、収率92%) を得た。

製造例 6

1-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-2-フェニル

ルエチルアミン・塩酸塩

アセトアミドオキシム(I. Saunders et al., J. Med. Chem., 33, 1128 (1990)) (2.67 g) のTHF (125 ml) 溶液に、60%油性水素化ナトリウム (1.44 g) を加え、1時間加熱還流した。その後、放冷し、反応液にN-tert-ブトキシカルボニル-1-フェニルアラニンメチルエステル (8.38 g) のTHF (40 ml) 溶液を室温下に加え、20分間加熱還流した。その後、放冷し、水 (10 ml) を加え、減圧濃縮した。残渣に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/1 v/v) で精製することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-1-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-2-フェニルエチルアミン (4.43 g) を得た。この化合物を4N塩化水素-ジオキシアン溶液 (50 ml) に加え、室温下、2時間攪拌した。反応液にトルエンを加え、減圧濃縮し、残渣にエーテルを加え、結晶化させることにより、表題化合物 (3.25 g、収率47%) を得た。

製造例 7

O-ベンジル-1-フェニルアラニノール

1-フェニルアラニノール (11.78 g) のTHF (200 ml) 溶液に60%油性水素化ナトリウム (3.43 g) を室温下、徐々に加えた。20分経過後、反応液を1時間加熱還流した。その後、放冷し、氷冷下で臭化ベンジル (9.27 ml) を徐々に加え、室温下で16時間攪拌した。反応液を飽和食塩水に加え、エーテルで抽出した。有機層を10%塩酸で抽出した。水層を水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、エーテルで抽出した。これら有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物 (14.5 g、収率77%) を得た。

実施例 1

N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-メチルアミノ)ブトキシ)

ベンゾイル) -ルーフェニルアラニソメチルエステル・塩酸塩

工程1) 3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)ブチル) 安息香酸メチル (V1)

4-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ-1-ブタノール (3g) 及びそれ自体公知の 3, 5-ジクロロ-2, 4-ジヒドロキシ安息香酸メチル (3, 85g) の THF (80ml) 溶液に、トリフェニルホスファイン (4, 26g) 及びテソカルボン酸ジイソプロピル (3, 2ml) を氷浴下に加え、16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=4/1 v/v) で精製することにより、表題化合物 (5, 2g, 収率 83%) を得た。

工程4) 3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)ブチル) 安息香酸 (V11)

上記工程1) で得られた化合物 (3, 46g) をメタノール (12ml) -THF (12ml) 混合溶媒に溶解させ、1M水酸化リチウム水溶液 (24ml) を加えて、60℃で2時間加熱攪拌した。氷冷した後、減圧濃縮し、残渣に10%クエン酸水溶液 (50ml) を加えて酸性にし、エーテル (50ml) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより、表題化合物 (3, 22g, 収率 96%) を得た。

工程5) N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)ブチル) ベンゾイル) -ルーフェニルアラニソメチルエステル (I')

上記工程4) で得られた化合物 (3g)、ルーフェニルアラニソメチルエステル・塩酸塩 (1, 59g)、WSC・HCl (1, 41g) 及びHOBt (1g) のDMF (10ml) 溶液に、室温下、トリエチルアミン (1ml) を滴下し、14時間攪拌した。反応液に水 (60ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液、水、飽和重曹水、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/1 v/v) で精製することにより、表題化合物 (2, 72g, 収率 65%) を得た。

工程6) N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-メチルアミノ)ブチル) ベンゾイル) -ルーフェニルアラニソメチルエステル・塩酸塩 (1)

上記工程5) で得られた化合物 (5g) のジオキサソ (10ml) 溶液に、4N塩化水素-ジオキサソ溶液 (40ml) を加え、室温下、1, 5時間攪拌した。反応液にトルエンを加え、減圧濃縮し、残渣にエーテル (50ml) を加え、結晶化させることにより、表題化合物 (4, 2g, 収率 95%) を得た (表2参照)。実施例1'

N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-メチルアミノ)ブチル) ベンゾイル) -ルーフェニルアラニソメチルエステル・塩酸塩

工程13) N-(3, 5-ジクロロ-2, 4-ジヒドロキシベンゾイル) -ルーフェニルアラニソメチルエステル (XV11)

3, 5-ジクロロ-2, 4-ジヒドロキシ安息香酸 (17g)、ルーフェニルアラニソメチルエステル・塩酸塩 (19, 8g)、WSC・HCl (17, 8g) 及びHOBt (12, 4g) のDMF (70ml) 溶液に、室温下、トリエチルアミン (12, 8ml) を滴下し、16時間攪拌した。さらに、上記実施例1の工程5) と同様の後処理を行うことにより表題化合物 (18, 32g, 収率 57%) を得た。

工程14) N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)ブチル) ベンゾイル) -ルーフェニルアラニソメチルエステル (I')

上記工程13) で得られた化合物 (11, 0g) 及び4-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ-1-ブタノール (5, 28g) のTHF (100ml) 溶液に、トリフェニルホスファイン (7, 51g) 及びテソカルボン酸ジイソプロピル (5, 6ml) を、氷浴下に加え、16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エ

チル＝3/1 v/v) で精製することにより、変題化合物 (3, 10 g, 収率 21 %) を得た。

工程 6) N- (3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4- (4-メチルペンゾイル) プロキシ) ベンゾイル) -L-フェニルアラニンメチルエステル・塩酸塩 (1)

上記工程 1) で得られた化合物 (10 g) のジオキサン (25 ml) 溶液に、室温下、4N 塩化水素-ジオキサン溶液 (88 ml) を滴下した。1.5 時間後、トルエンを加えて、溶媒を減圧留去した。残渣にエーテル (120 ml) を加え、結晶化させることにより変題化合物 (8.4 g, 収率 95 %) を得た。

実施例 2

N- (3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4- (2- (4-メチルペンゾイル) プロキシ) エトキシ) ベンゾイル) -L-フェニルアラニンメチルエステル・2 塩酸塩

工程 1) 3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4- (2- (4-メチルペンゾイル) プロキシ) エトキシ) 安息香酸メチル (V11)

2- (4-メチルペンゾイル) エタノール (14.42 g) 及び 3, 5-ジクロロ-2, 4-ジヒドロキシ安息香酸メチル (52.15 g) のクロロホルム (400 ml) 溶液に、トリフェニルホスファイン (28.85 g) 及びアソカルボン酸ジイソプロピル (21.7 ml) を室温下に加え、16 時間攪拌した。反応液に 1N 塩酸 (300 ml) を加えて抽出することにより、変題化合物の粗生成物を得た。

工程 4) 3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4- (2- (4-メチルペンゾイル) プロキシ) エトキシ) 安息香酸 (V11)

上記工程 1) で得られた粗生成物の抽出液に 4M 水酸化ナトリウム水溶液 (125 ml) を加えて、80℃で 2 時間加熱攪拌した。さらに酢酸 (12.3 g) を加えて、氷冷下攪拌し、結晶化させることにより、変題化合物 (27.880 g, 収率 79 %) を得た。

工程 5) N- (3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4- (2- (4-メチルペンゾイル) エトキシ) ベンゾイル) -L-フェニルアラニンメチルエステル・2 塩酸塩 (1' = 1)

ベンゾイル) エトキシ) ベンゾイル) -L-フェニルアラニンメチルエステル・2 塩酸塩 (1' = 1)

上記工程 4) で得られた化合物 (95.8 mg)、L-フェニルアラニンメチルエステル・塩酸塩 (92.3 mg) 及び HOBt (44.5 mg) のアセトニトリル (15 ml) 溶液に、室温下、WSC・HCl (63.2 mg) を加え、2.5 時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、クロホルムを加え、飽和重曹水、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロホルム/メタノール = 10/1 v/v) で精製することにより、化合物 (1.386 g) を得た。さらに、この化合物 (1.003 g) のアセトニトリル (10 ml) 溶液に、4N 塩化水素-酢酸エチル溶液を加え、結晶化させることにより、変題化合物 (1.073 g, 収率 93 %) を得た (表 2 参照)。

実施例 3 ~ 87

実施例 3 ~ 87 の化合物を対応する化合物から実施例 1、実施例 1' 又は実施例 2 と同様にして製造した (表 3 ~ 45 参照)。

実施例 8

N- (2-ヒドロキシ-4- (4-メチルペンゾイル) ベンゾイル) -L-フェニルアラニンメチルエステル・塩酸塩

工程 3) 4- (4- (4-tert-ブトキシカルボニルメチル) フタル) -2-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル (V1)

(1) 4- (4- (4-tert-ブトキシカルボニルメチル) -1-ブタニル) -2-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル

常法により得られた (3-ヒドロキシ-4-メトキシカルボニル) ベンゾイル) トリフェニルホスファイン (2.537 g) の THF (25 ml) 溶液に、アルゴン気流下、0℃でリチウムジイソプロピルミドの 2M THF 溶液 (5.5 ml) を滴下し、30 分間攪拌した。次いで、この溶液に、常法により得られた 4- (tert-ブトキシカルボニルメチル) フタルアルデヒド

(1. 123g) の THF (10ml) 溶液を 0℃ でゆっくり滴下し、室温下、4 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (1ml) をゆっくり加え、減圧濃縮し、トルエンにて抽出した。この抽出液を 10% クエン酸水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサソノ/酢酸エチル=4/1 v/v) で精製することにより、表題化合物 (0. 850g、収率 51%) を得た。

(2) 4- (4- (tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ) フチル) -2-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル

上記 (1) で得られた化合物 (0. 845g) のメタノール (20ml) 溶液を 10% パラジウム炭素 (0. 106g) 存在下、水素気流下で激しく攪拌した。セライト濾過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサソノ/酢酸エチル=4/1 v/v) で精製することにより、表題化合物 (0. 810g、収率 95%) を得た。

工程 4) 4- (5- (tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ) フチル) -2-ヒドロキシ安息香酸 (V11)

上記工程 3) で得られた化合物 (0. 806g) を上記実施例 1 の工程 4) と同様の反応に付すことにより、表題化合物 (0. 760g、収率 98%) を得た。

工程 5) N- (2-ヒドロキシ-4- (4-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ) フチル) ベンゾイル-1-フェニルアラニンメチルエステル (1')

上記工程 4) で得られた化合物 (0. 753g) 及び L-フェニルアラニンメチルエステル・塩酸塩 (0. 552g) を上記実施例 1 の工程 5) と同様の反応に付すことにより、表題化合物 (0. 714g、収率 63%) を得た。

工程 6) N- (2-ヒドロキシ-4- (4-メチルアミノ) フチル) ベンゾイル-1-フェニルアラニンメチルエステル・塩酸塩 (1)

上記工程 5) で得られた化合物 (0. 128g) を上記実施例 1 の工程 6) と同様の反応に付すことにより、表題化合物 (0. 087g、収率 78%) を得た (表 46 参照)。

実施例 89~90

実施例 89~90 の化合物を対応する化合物から実施例 88 と同様にして製造した (表 46~47 参照)。

実施例 91

N- (3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4- (5-メチルアミノ) フチル) ベンゾイル-1-フェニルアラニンメチルエステル・塩酸塩

工程 11) 4- (5- (tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ) フチル) -3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル (V1)

上記実施例 88 の工程 3) と同様にして得られた 4- (5- (tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ) フチル) -2-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル (3. 95g) のアセトニトリル (35ml) 溶液に、室温下、塩化スルフル (9ml) を加え、80℃ で 1 時間加熱攪拌した。反応液にトルエンを加え、減圧濃縮し、残渣にジクロロメタン (85ml) を加えた。次いで、この溶液に、トリエチルアミン (7. 85ml) 及びジ炭酸-ブチル-ブチル (4. 9g) を加え、室温下、1 時間攪拌した。反応液に水 (50ml) を加え、洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサソノ/酢酸エチル=4/1 v/v) で精製することにより、表題化合物 (2. 319g、収率 50%) を得た。

工程 4) 4- (5- (tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ) フチル) -3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ安息香酸 (V11)

上記工程 11) で得られた化合物 (2. 319g) を上記実施例 1 の工程 4) と同様の反応に付すことにより、表題化合物 (1. 994g、収率 89%) を得た。

工程 5) N- (4- (5-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ) フチル) -3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゾイル-1-フェニルアラニンメチルエステル (1')

上記工程 4) で得られた化合物 (2. 874g) 及び L-フェニルアラニン

チルエステル・塩酸塩 (1. 522 g) を上記実施例 1 の工程 5) と同様の反応に付すことにより、表題化合物 (3. 441 g、収率 86%) を得た。

工程 6) N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-メチルアミノ)ベンゾイル)-L-フェニルアラニンメチルエステル・塩酸塩 (1)

上記工程 5) で得られた化合物 (3. 426 g) を上記実施例 1 の工程 6) と同様の反応に付すことにより、表題化合物 (2. 525 g、収率 83%) を得た (表 48 参照)。

実施例 92~104

実施例 92~104 の化合物を対応する化合物から実施例 81 と同様にして製造した (表 48~54 参照)。

実施例 105

N-(2-ベンゾイルオキシ-8, 5-ジクロロ-4-(4-メチルアミノ)プロトキシ) ベンゾイル)-L-フェニルアラニンメチルエステル・塩酸塩

工程 12) N-(2-ベンゾイルオキシ-8, 5-ジクロロ-4-(4-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)プロトキシ) ベンゾイル)-L-フェニルアラニンメチルエステル (1')

上記実施例 1 の工程 5) で得られた化合物 (212 mg) のジクロロメタン (3 ml) 溶液に、ピリジン (60 μ l) 及び塩化ベンゾイル (80 μ l) を室温下に加え、30 分間攪拌した。反応液に水 (5 ml) に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% クエン酸水溶液、飽和重曹水、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサノ/酢酸エチル=3/1 v/v) で精製することにより、表題化合物 (224 mg、収率 95%) を得た。

工程 6) N-(2-ベンゾイルオキシ-8, 5-ジクロロ-4-(4-メチルアミノ)プロトキシ) ベンゾイル)-L-フェニルアラニンメチルエステル・塩酸塩 (1)

上記工程 12) で得られた化合物 (224 mg) を用いて、上記実施例 1 の

工程 6) と同様の反応を行い、表題化合物 (159 mg、収率 83%) を得た (表 55 参照)。

実施例 106~125

実施例 106~125 の化合物を対応する化合物から実施例 105 と同様にして製造した (表 55~65 参照)。

実施例 126

N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-メチルアミノ)プロトキシ) ベンゾイル)-L-フェニルアラニン・塩酸塩

工程 6) N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-メチルアミノ)プロトキシ) ベンゾイル)-L-フェニルアラニン・塩酸塩 (1)

上記実施例 1 の工程 5) と同様にして得られた N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)プロトキシ) ベンゾイル)-L-フェニルアラニン-tert-ブチルエステル (490 mg) のジクロロメタン (8 ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (4 ml) を室温下に加えて、14 時間攪拌した。反応液にトルエンを加え、減圧濃縮し、残渣に 1M 塩化水素-エーテル溶液 (5 ml) を加え、結晶化させることにより、表題化合物 (250 mg、収率 67%) を得た (表 66 参照)。

実施例 127~135

実施例 127~135 の化合物を対応する化合物から実施例 126 と同様にして製造した (表 66~70 参照)。

実施例 136

N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-メチルアミノ)プロトキシ) ベンゾイル)-L-フェニルアラニンメチルエステル・二塩酸塩

工程 16) N-(2-ヒドロキシ-4-(4-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)プロトキシ) ベンゾイル)-L-フェニルアラニンメチルエステル (1')

上記実施例 1' の工程 13) と同様にして得られた N-((4-アミノ)-2-

ヒドロキシ) ペンゾイル) -ルーフェニルアラニンメチルエステル (1.11g) 及び 4-(tert-ブチルカルボニルメチルアミノ) -1-ブチルアルデヒド (7.11mg) のメタノール (20ml) 溶液を室温下、アルゴン気流下、4 時間攪拌した。この反応液に 10%パラジウム炭素 (200mg) を加え、常圧下、水素ガスにて接触還元を行った。4 時間後、反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/2 v/v) で精製することにより、表題化合物 (900mg、収率 51%) を得た。

工程 11) N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)ブチル) -ペンゾイル) -ルーフェニルアラニンメチルエステル (1')

上記工程 16) で得られた化合物 (800mg) のジクロロメタン (20ml) 溶液に氷冷下、次亜塩素酸 tert-ブチル (0.46ml) を滴下した。これを氷冷下、50 分間攪拌した。反応液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/1 v/v) で精製することにより、表題化合物 (830mg、収率 82%) を得た。

工程 6) N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-メチルアミノ)ブチル) ペンゾイル) -ルーフェニルアラニンメチルエステル・二塩酸塩 (1)

上記工程 11) で得られた化合物 (280mg) のクロロホルム (5ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (2.5ml) を室温下に加え、20 分間攪拌した。反応液にトルエンを加え、減圧濃縮した。残渣に 1M 塩化水素-エーテル溶液を加え、結晶化させることにより、表題化合物 (218mg、収率 82%) を得た (表 71 参照)。

実施例 137

実施例 137 の化合物を対応する化合物から実施例 136 と同様にして製造し

た (表 71 参照)。

実施例 138

N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-アミノブチル) ペンゾイル) -ルーフェニルアラニンメチルペンゼン・塩酸塩

上記実施例 1 の工程 4) と同様にして得られた 3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-tert-ブチルカルボニルアミノ)ブチル) 安息香酸 (3.47mg) 及び ルーフェニルアラニンメチルペンゼン・塩酸塩 (268mg) を用いて、上記実施例 1 の工程 5) 及び工程 6) と同様にして表題化合物 (284mg、収率 58%) を得た (表 72 参照)。

実施例 139~142

実施例 139~142 の化合物を対応する化合物から実施例 138 と同様にして製造した (表 72~74 参照)。

実施例 143

N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-メチルアミノ)ブチル) ペンゾイル) -ルーフェニルアラニンメチルブチルアミド

工程 5) N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-ベンジルオキシカルボニルメチルアミノ)ブチル) ペンゾイル) -ルーフェニルアラニン-ルーフェニルヒドロキシブチルアミド (1')

上記実施例 1 の工程 4) と同様にして得られた 3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ)ブチル) 安息香酸 (237mg) 及び ルーフェニルアラニン-ルーフェニルヒドロキシブチル・塩酸塩 (203mg) を用いて、上記実施例 1 の工程 5) と同様にして表題化合物 (325mg、収率 59%) を得た。

工程 6) N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-メチルアミノ)ブチル) ペンゾイル) -ルーフェニルアラニンメチルブチルアミド (1)

上記工程 5) で得られた化合物 (210mg) のメタノール (5ml) 溶液に、水酸化パラジウム (42mg) を加え、常圧下、水素ガスにて接触還元を行った。

12時間後、反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣にメタノール-エーテルを加え、結晶化させることにより表題化合物(188mg、収率62%)を得た(表74参照)。

実施例144

N-(4-(4-アミノブトキシ)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゾイル)-1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-フェニルエチルアミン・塩酸塩

上記実施例1の工程4)と同様にして得られた3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノブトキシ)安息香酸(394mg)及び1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-フェニルエチルアミン・塩酸塩(240mg)を用いて、上記実施例1の工程5)及び工程6)と同様にして表題化合物(299mg、収率58%)を得た(表75参照)。

実施例145

N-(4-(4-アミノブトキシ)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゾイル)-1-フェニルアミノール・塩酸塩

上記実施例1の工程4)と同様にして得られた3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノブトキシ)安息香酸(394mg)及びO-ベンジル-L-フェニルアラニール(242mg)を用いて、上記実施例1の工程5)、実施例99の工程6)及び実施例1の工程6)と同様にして表題化合物(190mg、収率42%)を得た(表75参照)。

実施例146

(2S)-3-フェニル-2-(5-(4-アミノブトキシ)-3-ヒドロキシ-2-ナフトイルアミノ)プロピオン酸メチルエステル・塩酸塩
 工程13) (2S)-3-フェニル-2-(3,5-ジヒドロキシ-2-ナフトイルアミノ)プロピオン酸メチルエステル(XV11)
 3,5-ジヒドロキシ-2-ナフトエ酸(4.08g)、L-フェニルアラニ

ンメチルエステル・塩酸塩(4.74g)、WSC-HCl(4.22g)、HOBt(2.97g)及びN-メチルモルホリン(2.41ml)のDMF(200ml)溶液を、室温下、16時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液、水、飽和重曹水、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=1/1 v/v)で精製することにより表題化合物(4.42g、収率81%)を得た。

工程14) (2S)-3-フェニル-2-(5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノブトキシ)-3-ヒドロキシ-2-ナフトイルアミノ)プロピオン酸メチルエステル(1')

上記工程13)で得られた化合物(1.83g)、トリフェニルホスファイン(1.31g)及び4-tert-ブトキシカルボニルアミノブチルアルコール(473mg)のTHF(25ml)溶液に、室温下、アゾカルボン酸ジイソプロピル(0.98ml)を滴下した。室温下、16時間後、反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=2/1 v/v)で精製することにより表題化合物(375mg、収率30%)を得た。

工程6) (2S)-3-フェニル-2-(5-(4-アミノブトキシ)-3-ヒドロキシ-2-ナフトイルアミノ)プロピオン酸メチルエステル・塩酸塩(1)
 上記工程14)で得られた化合物(375mg)のTHF(5ml)溶液に、4N塩化水素-ジオキサン溶液(5ml)を加え、室温下、3時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣にエーテルを加え、結晶化させることにより表題化合物(187mg、収率57%)を得た(表76参照)。

実施例147

N-(4-(4-(4-メチルアミノブトキシ)フェニル)ベンゾイル)-L-フェニルアラニンエチルエステル・塩酸塩
 工程13) 4-(4-ヒドロキシフェニル)ベンゾイル-L-フェニルアラニ

エチルエステル (XVI11)

4-(4-ヒドロキシフェニル)安息香酸 (3.0 g)、 α -フェニルアラニンエチルエステル・塩酸塩 (3.38 g) の DMF (30 ml) 溶液に、WSC・HCl (2.7 g)、HOBt (1.89 g) 及びトリエチルアミン (2 ml) を加え、室温下、14 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% クエン酸水溶液、水、飽和重曹水、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより変質化合物の粗生成物を得た。

工程 15) N-(4-(4-(4-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)ブトキシ)フェニル)ベンゾイル)- α -フェニルアラニンエチルエステル (1')

上記工程 13) で得られた粗生成物の DMF (30 ml) 溶液に、4-(tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)ブチルブローマイド (4.46 g) 及び炭酸カリウム (4.65 g) を加え、室温下、14 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、10% クエン酸水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 v/v) で精製することにより変質化合物 (9.67 mg, 収率 10%) を得た。

工程 6) N-(4-(4-(4-メチルアミノ)ブトキシ)フェニル)ベンゾイル)- α -フェニルアラニンエチルエステル・塩酸塩 (1)

上記工程 14) で得られた化合物 (140 mg) の THF (2 ml) 溶液に、4N 塩化水素-ジオキサン溶液 (2 ml) を加え、室温下、4 時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣にエーテルを加え、結晶化させることにより変質化合物 (71 mg, 収率 58%) を得た (表 76 参照)。

実施例 148

(2S)-3-フェニル-2-(4-(5-(4-メチルアミノ)ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-ヒドロキシベンゾイルアミノ)プロピオンエチルエステル・塩酸塩

工程 9) メチル 2-ヒドロキシベンゾエート-4-カルボキサミド-O-(4-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)バシリル) オキシム (XV)

4-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ吉草酸 (2.55 mg)、メチル 2-ヒドロキシベンゾエート-4-カルボキサミドオキシム (2.10 mg)、WSC・HCl (2.11 mg) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) (1.35 mg) のジクロロメタン (5 ml) 溶液を、室温下、16 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% クエン酸水溶液、水、飽和重曹水、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 v/v) で精製することにより変質化合物 (2.29 mg, 収率 5.4%) を得た。

工程 10) 2-ヒドロキシ-4-(5-(4-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) 安息香酸メチル (VI')

上記工程 9) で得られた化合物 (2.24 mg) のトルエン (20 ml) 溶液を、18 時間加熱還流した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 v/v) で精製することにより変質化合物 (1.48 mg, 収率 68%) を得た。

工程 4) 2-ヒドロキシ-4-(5-(4-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)ブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) 安息香酸 (VI1)

1) 上記工程 10) で得られた化合物 (1.46 mg) のエタノール (10 ml) 溶液に、1M 水酸化リチウム水溶液 (5 ml) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣に 10% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮することにより変質化合物 (1.40 mg, 収率 99%) を得た。

工程 5) (2S)-3-フェニル-2-(4-(5-(4-tert-ブトキシ

カルボニルメチルアミノプロピル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)
-2-ヒドロキシベンゾイルアミノ)プロピオン酸エチルエステル (I')

上記工程4) で得られた化合物 (140mg)、 L- フェニルアラニンエチル
エステル・塩酸塩 (92mg)、 $\text{WSC} \cdot \text{HCl}$ (77mg)、 HOBT (54
mg) 及びトリエチルアミン (0.056ml) のDMF (1.5ml) 溶液を、
室温下、15時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層
を10%クエン酸水溶液、水、飽和重曹水、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無
水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=2/1 v/v) で精製することによ
り表題化合物 (174mg、収率85%) を得た。

工程6) (2S) -3-フェニル-2-(4-(5-(4-メチルアミノプロピル)
-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-ヒドロキシベンゾイルアミ
ノ)プロピオン酸エチルエステル・塩酸塩 (I)

上記工程5) で得られた化合物 (172mg) のTHF (2ml) 溶液に、4
N塩化水素-ジオキサソ (2ml) 溶液を加え、室温下、3時間攪拌した。反応
液を減圧濃縮し、残渣にエーテルを加え、結晶化させることにより表題化合物 (
133mg、収率87%) を得た (表77参照)。

実施例149~151

実施例149~151の化合物を対応する化合物から実施例148と同様にし
て製造した (表77~78参照)。

実施例152

(2S) -2-(2-(3-メチルアミノプロピルスルホニル) ベンゾキ
サゾール-5-カルボニルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸エチルエステル・

塩酸塩

工程2) 2-(3-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)プロピルスル
フニル)-5-エトキシカルボニルベンゾキサゾール (VI1)

5-エトキシカルボニル-2-メルカプトベンゾキサゾール (670mg)

のDMF溶液に、氷浴下、60%油状水素化ナトリウム (126mg) を加え、
30分間攪拌した。反応液に3-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ
ロピルクロライド (623mg) のDMF溶液を加え、60℃で18時間加熱攪
拌した。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム
で乾燥した。有機層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=4/1 v/v) で精製することにより表題化
合物 (594mg、収率50%) を得た。

工程4) 2-(3-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)プロピルスル
フニル)-5-カルボキシベンゾキサゾール (VI11)

上記工程2) で得られた化合物 (562mg) のエタノール (2ml) -TH
F (2ml) 混合溶液に、1M水酸化リチウム水溶液を加え、60℃で1時間加
熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル及び10%クエン酸水溶液
を加えた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することで表題化
合物 (465mg、収率98%) を得た。

工程5) (2S) -2-(2-(3-tert-ブトキシカルボニルメチルアミ
ノ)プロピルスルホニル) ベンゾキサゾール-5-カルボニルアミノ)-3-
フェニルプロピオン酸エチルエステル (I')

上記工程4) で得られた化合物 (465mg)、 L- フェニルアラニンエチル
エステル・塩酸塩 (302mg)、 $\text{WSC} \cdot \text{HCl}$ (250mg)、 HOBT (
176mg) 及びトリエチルアミン (0.18ml) のDMF溶液を、室温下、
14時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%
クエン酸水溶液、水、飽和重曹水、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナ
トリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=4/1 v/v) で精製することにより表題化
合物 (240mg、収率40%) を得た。

工程6) (2S) -2-(2-(3-メチルアミノ)プロピルスルホニル) ベン
ゾキサゾール-5-カルボニルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸エチルエ

ヌテル・塩酸塩 (1)

上記工程5) で得られた化合物 (231mg) のTHF (5ml) 溶液に、4N塩化水素-ジオキサン (5ml) 溶液を加え、室温下、4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、エーテルを加え、結晶化させることにより表題化合物 (136mg、収率67%) を得た (表79参照)。

実施例153~154

実施例153~154の化合物を対応する化合物から実施例152と同様にして製造した (表79~80参照)。

実施例155

N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(3-ヒペラジニル)プロピオニルオキシ) ベンゾイル)-L-フェニルアラニンエチルエステル・二塩酸塩
 工程18) N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(3-(4-tert-ブトキシカルボニルヒペラジニル) プロピオニルオキシ) ベンゾイル)-L-フェニルアラニンエチルエステル (1')

上記実施例1' の工程13) と同様にして得られたN-(3, 5-ジクロロ-2, 4-ジヒドロキシベンゾイル)-L-フェニルアラニンエチルエステル (398mg)、3-(4-tert-ブトキシカルボニルヒペラジニル) プロピオニル酸 (258mg) 及び4-ジメチルアミノピリジン (147mg) のDMF (4ml) 溶液に、WSC・HCl (230mg) を氷冷下に加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (40ml) を加え、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄した。反応液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン = 1/1 v/v) で精製することにより表題化合物 (258mg、収率40%) を得た。

工程6) N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(3-ヒペラジニル) プロピオニルオキシ) ベンゾイル)-L-フェニルアラニンエチルエステル・二塩酸塩 (1)

上記工程18) で得られた化合物 (258mg) のジクロロメタン (2ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (2ml) を加え、室温で10分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、1M塩化水素-エーテル (3ml) を加え、結晶化させることにより表題化合物 (173mg、収率70%) を得た (表81参照)。

実施例156~158

実施例156~158の化合物を対応する化合物から実施例155と同様にして製造した (表81~82参照)。

上記実施例の化合物の構造式及び物理的性状を表2~表82に示す。

表中、Meはメチル基、Etはエチル基、Phはフェニル基、Bnはベンジル基、Acはアセチル基を示す。

表 2

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
1	 <chem>COC(=O)[C@H](c1ccccc1)NC(=O)c2cc(O)c(Cl)c(Cl)c2COc3ccccc3</chem>	DMSO-d ₆ 1.82(4H, bs) 2.56(3H, t, J=5.4Hz) 2.96(2H, bs) 3.04-3.28(2H, m) 3.66(3H, s) 4.05(2H, bs) 4.72-4.82(1H, m) 7.18-7.30(5H, m) 8.17(1H, s) 8.48(2H, bs) 9.44(1H, bs) 13.35(1H, s)	KBr 3422 2953 1742 1637 1458 1219	469 (free base, MH ⁺)	C ₂₃ H ₂₁ Cl ₂ N ₂ O ₄ ·HCl 計算値 C, 52.24 H, 5.38 N, 5.53 測定値 C, 52.05 H, 5.37 N, 5.51
2	 <chem>COC(=O)[C@H](c1ccccc1)NC(=O)c2cc(O)c(Cl)c(Cl)c2COc3ccccc3</chem>	DMSO-d ₆ 1.14(3H, t, J=6.0Hz) 2.81(3H, s) 3.0-3.60(10H, m) 4.11(2H, q, J=6.0Hz) 4.34(2H, brs) 4.68-4.78(1H, m) 7.19-7.29(5H, m) 8.22(1H, s) 9.46(1H, d, J=7.0Hz) 13.40(1H, brs)	KBr 3406 2957 2372 1736 1642 1458	524 (free base, MH ⁺)	C ₂₃ H ₂₁ Cl ₂ N ₂ O ₄ ·2HCl 計算値 C, 50.27 H, 5.57 N, 7.03 測定値 C, 50.19 H, 5.74 N, 6.93

7 9

表 3

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
3	 <chem>COC(=O)[C@H](c1ccccc1)NC(=O)c2cc(O)c(Cl)c(Cl)c2COc3ccccc3</chem>	DMSO-d ₆ 1.86-2.04(2H, m) 2.82-2.92(2H, m) 3.02-3.18(2H, m) 3.64(3H, s) 4.06-4.17(2H, m) 4.72-4.84(1H, m) 6.42-6.52(2H, m) 7.16-7.34(5H, m) 7.65(1H, d, J=8.5Hz) 7.96(3H, brs) 8.21(1H, d, J=7.4Hz) 10.24(1H, s)	KBr 3383 1739 1632 1607 1534 1498	372 (free base, MH ⁺)	
4	 <chem>COC(=O)[C@H](c1ccccc1)NC(=O)c2cc(O)c(Cl)c(Cl)c2COc3ccccc3</chem>	DMSO-d ₆ 1.46-1.73(4H, m) 2.63-2.86(2H, m) 3.00-3.18(2H, m) 3.64(3H, s) 3.92-4.11(2H, m) 4.78-4.89(1H, m) 6.43-6.53(2H, m) 7.10-7.34(5H, m) 7.75(1H, d, J=8.5Hz) 7.82-8.04(3H, brs) 8.22(1H, d, J=7.0Hz) 10.24(1H, s)	KBr 3378 1630 1604 1534 1498	386 (free base, MH ⁺)	

8 0

表 4

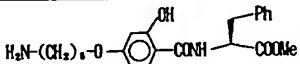
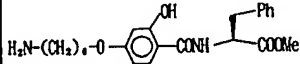
実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
5	 <chem>NC(CCCCOc1ccc(O)c(c1)NC(Cc2ccccc2)C(=O)OC</chem> ·HCl	DMSO-d ₆ 1.18-1.42(2H, m) 1.43-1.54(4H, m) 2.62-2.78(2H, m) 3.02-3.21(2H, m) 3.67(3H, s) 3.91-4.08(2H, m) 4.82-4.94(1H, m) 6.42-6.52(2H, m) 7.08-7.18(2H, m) 7.20-7.36(3H, m) 7.78(1H, d, J=8.4Hz) 7.80-7.94(3H, brs) 8.24(1H, d, J=7.3Hz) 10.25(1H, s)	KBr 1630 1604 1534 1498 1201	400 (free base, MH ⁺)	
6	 <chem>NC(CCCCOc1ccc(O)c(c1)NC(Cc2ccccc2)C(=O)OC</chem> ·HCl	DMSO-d ₆ 1.14-1.34(4H, m) 1.40-1.61(4H, m) 2.66-2.80(2H, m) 3.01-3.16(2H, m) 3.92-4.04(2H, m) 4.80-4.90(1H, m) 6.44(1H, d, J=2.2Hz) 6.48(1H, dd, J=8.4, 2.2Hz) 7.10-7.32(5H, m) 7.77(1H, d, J=8.4Hz) 7.85(3H, brs) 8.24(1H, d, J=7.4Hz) 10.22(1H, brs)	KBr 3378 1630 1605 1534 1498 1181	414 (free base, MH ⁺)	

表 5

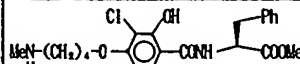
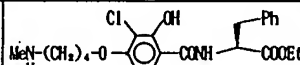
実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
7	 <chem>CN(CCCCOc1cc(Cl)c(O)c(c1)NC(Cc2ccccc2)C(=O)OC</chem> ·HCl	DMSO-d ₆ 1.72-1.88(4H, m) 2.48-2.57(3H, m) 2.90-3.01(2H, m) 3.10-3.25(2H, m) 3.66(3H, s) 4.16(2H, t, J=6Hz) 4.69-4.76(1H, m) 6.78(1H, d, J=9Hz) 7.16-7.32(5H, m) 7.94(1H, d, J=9Hz) 8.70(2H, brs) 9.26(1H, d, J=9Hz) 13.35(1H, s)	Neat 2954 1728 1642 1589 1548 1497	435 (free base, MH ⁺)	
8	 <chem>CN(CCCCOc1cc(Cl)c(O)c(c1)NC(Cc2ccccc2)C(=O)OCC</chem> ·HCl	DMSO-d ₆ 1.14(3H, t, J=6Hz) 1.72-1.88(4H, m) 2.49-2.55(3H, m) 2.90-3.02(2H, m) 3.10-3.24(2H, m) 4.11(2H, q, J=6Hz) 4.17(2H, t, J=6Hz) 4.65-4.73(1H, m) 6.79(1H, d, J=9Hz) 7.17-7.32(5H, m) 7.85(1H, d, J=9Hz) 8.09(2H, brs) 9.23(1H, d, J=6Hz) 13.37(1H, s)	Neat 2958 1773 1641 1588 1547 1497	449 (free base, MH ⁺)	

表 6

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
9		DMSO-d ₆ 1.70-1.86(4H, m) 2.53(3H, s) 2.92-3.02(2H, m) 3.05-3.23(2H, m) 3.65(3H, s) 4.07-4.17(2H, m) 4.68-4.78(1H, m) 6.65(1H, s) 7.20-7.31(5H, m) 8.02(1H, s) 8.60(2H, brs) 8.99(1H, d, J=7.0Hz) 12.49(1H, brs)		435 (free base, MH ⁺)	
10		DMSO-d ₆ 1.78-1.84(4H, m) 2.09(3H, s) 2.53(3H, bs) 2.95(2H, bs) 3.08-3.24(2H, m) 3.66(3H, s) 3.88-3.94(2H, m) 4.68-4.82(1H, m) 7.18-7.32(5H, m) 8.03(1H, s) 8.78(2H, bs) 9.29(1H, d, J=7.7Hz) 12.92(1H, s)	KBr 2950 2783 1745 1637 1544 1465 1369 1264	449 (free base, MH ⁺)	

表 7

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
11		DMSO-d ₆ 2.65-2.69(3H, m) 3.09-3.22(2H, m) 3.36-3.42(2H, m) 3.64-3.67(3H, m) 3.66(3H, s) 4.28(2H, t, J=6.0Hz) 4.74-4.81(1H, m) 7.19-7.29(5H, m) 8.23(1H, s) 8.95-9.03(2H, m) 9.53(1H, d, J=6.0Hz) 13.38(1H, s)	KBr 3422 2952 2730 1744 1942 1585 1545 1458 1353 1221	441 (free base, MH ⁺)	C ₂₉ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₆ ·HCl 計算値 C, 50.28 H, 4.85 N, 5.86 測定値 C, 50.19 H, 4.69 N, 5.74
12		DMSO-d ₆ 1.65-1.95(4H, m) 2.77-2.94(2H, m) 3.15(1H, dd, J=14.0, 9.0Hz) 3.24(1H, dd, J=14.0, 6.0Hz) 3.66(3H, s) 4.00-4.14(2H, m) 4.65-4.90(1H, m) 7.15-7.40(5H, m) 7.87(3H, brs) 8.19(1H, s) 9.45(1H, d, J=6.0Hz) 13.35(1H, s)	KBr 2953 1641 1585 1542 1457 1355 1221	455 (free base, MH ⁺)	C ₂₉ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₆ ·HCl 計算値 C, 51.29 H, 5.12 N, 5.70 測定値 C, 50.78 H, 5.17 N, 5.58

表 8

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
13		DMSO-d ₆ 1.63-1.95(4H, m) 2.55(3H, s) 2.92-3.07(4H, m) 3.57(3H, s) 3.88(2H, t, J=6.0Hz) 4.65-4.71(1H, m) 7.18-7.30(6H, m) 7.50(1H, s) 8.41(1H, brds) 12.25-12.27(1H, m)	KBr 3423 2951 1743 1618 1571 1541 1434 1205 1065	469 (MH ⁺)	
14		DMSO-d ₆ 1.84(4H, s) 2.54(3H, s) 2.90-3.25(4H, m) 3.58(3H, s) 3.68(3H, s) 4.02(2H, m) 4.76(1H, m) 7.20-7.32(5H, m) 7.41(1H, m) 8.75(1H, d, J=9Hz)		483 (free base, MH ⁺)	

8 5

表 9

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
15		DMSO-d ₆ 1.79-1.89(4H, m) 2.55(2H, t, J=6.0Hz) 2.85-3.00(2H, m) 3.06(1H, dd, J=15.6, 8.4Hz) 3.57(3H, s) 3.65(3H, s) 4.01-4.11(1H, m) 4.50-4.53(2H, m) 4.59-4.71(1H, m) 6.66(2H, d, J=9.0Hz) 7.06(2H, d, J=6.0Hz) 8.20(1H, brs) 8.65(2H, brs) 9.26(1H, s) 9.40(1H, d, J=4.0Hz) 13.37(1H, s)	KBr 1640 1586 1515 1458 1354 1221	485 (free base, MH ⁺)	C ₂₂ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₆ ·HCl 計算値 C, 50.64 H, 5.22 N, 5.37 測定値 C, 49.62 H, 5.29 N, 5.46

8 6

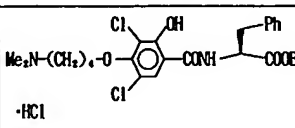
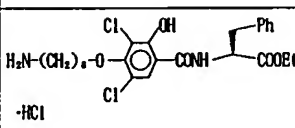
表 10

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
16		DMSO-d ₆ 1. 20(3H, t, J=6.0Hz) 1. 82-1. 88(4H, m) 2. 32-2. 95(4H, m) 3. 09-3. 33(2H, m) 3. 66(3H, s) 4. 03-4. 07(2H, m) 4. 71-4. 79(1H, m) 7. 19-7. 29(5H, m) 8. 20(1H, s) 8. 58-8. 76(2H, m) 9. 48(1H, d, J=6.0Hz) 13. 35(1H, s)	KBr 2954 1747 1641 1584 1542 1458 1354 1219	483 (free base, M ⁺)	C ₂₃ H ₂₉ Cl ₂ N ₂ O ₅ ·HCl 計算値 C. 53. 14 H. 5. 62 N. 5. 39 測定値 C. 52. 54 H. 5. 50 N. 5. 40
17		CDCl ₃ 1. 80-1. 81(2H, m) 1. 95-2. 07(2H, m) 2. 59(3H, s) 2. 96-3. 13(2H, m) 3. 18-3. 32(2H, m) 3. 73(3H, s) 3. 96-4. 07(2H, m) 5. 15(1H, q, J=6Hz) 7. 10-7. 30(5H, m) 7. 85(1H, s) 9. 97(1H, brs)	Neat 2952 2360 1743 1633 1437	483 (M ⁺)	

表 11

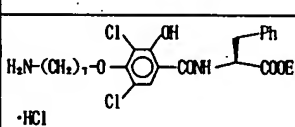
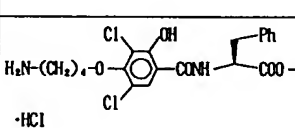
実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
18	<p>Me₂N-(CH₂)₄-O- -HCl</p>	CCl ₄ 1. 90-2.01(2H, m) 2. 13-2.25(2H, m) 2. 83(6H, s) 3. 13-3.30(4H, m) 3. 81(3H, s) 4. 09(2H, t, J=6Hz) 5. 02(1H, q, J=7Hz) 7. 14-7.43(7H, m) 7. 48(1H, s)	Neat 3241 2955 2671 1743 1640 1584 1461	483 (free base, MH ⁺)	C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₄ ·HCl 計算値 C 53.14 H 5.62 N 5.39 測定値 C 53.24 H 5.63 N 5.34
19	<p>H₂N-(CH₂)₄-O- -HCl</p>	DMSO-d ₆ 1. 14(3H, t, J=6.0Hz) 1. 70-1.95(4H, m) 2. 80-2.95(2H, m) 3. 05-3.28(2H, m) 3. 95-4.15(4H, m) 4. 60-4.75(1H, m) 7. 18-7.40(5H, m) 7. 91(3H, brs) 8. 21(1H, s) 9. 47(1H, d, J=6.0Hz) 13. 36(1H, s)	KBr 2961 1722 1706 1643 1544 1459 1354 1216	469 (free base, MH ⁺)	C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₄ ·HCl 計算値 C 52.34 H 5.19 N 5.55 測定値 C 51.62 H 5.41 N 5.48

表 1 4

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
24		DMSO-d ₆ 1.13(3H, t, J=7.5Hz) 1.76-1.95(4H, m) 2.74(6H, s) 3.06-3.24(4H, m) 4.04-4.14(4H, m) 4.68-4.75(1H, m) 7.18-7.29(5H, m) 8.21(1H, s) 9.54(1H, brs)	Neat 2956 1738 1639 1583 1461	497 (free base, MH ⁺)	C ₂₃ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₅ ·HCl 計算値 C, 53.99 H, 5.85 N, 5.25 測定値 C, 54.11 H, 5.86 N, 5.27
25		DMSO-d ₆ 1.13(3H, t, J=6.0Hz) 1.30-1.62(6H, m) 1.65-1.80(2H, m) 2.80-2.88(2H, m) 3.03-3.27(2H, m) 3.98-4.15(4H, m) 4.60-4.78(1H, m) 7.10-7.40(5H, m) 7.78(3H, brs) 8.19(1H, s) 9.44(1H, d, J=6.0Hz) 13.35(1H, s)	KBr 1641 1585 1458 1219	497 (free base, MH ⁺)	C ₂₃ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₅ ·HCl 計算値 C, 53.99 H, 5.85 N, 5.25 測定値 C, 52.75 H, 5.59 N, 4.72

9 1

表 1 5

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
26		DMSO-d ₆ 1.13(3H, t, J=7.1Hz) 1.33-1.36(4H, m) 1.47-1.58(4H, m) 1.73-1.83(2H, m) 2.72-2.82(2H, m) 3.08-3.26(2H, m) 4.03(2H, t, J=6.4Hz) 4.11(2H, q, J=7.1Hz) 4.66-4.73(1H, m) 7.18-7.29(5H, m) 7.73-7.84(3H, m) 8.19(1H, s) 9.45(1H, d, J=7.1Hz) 13.36(1H, s)	KBr 3420 2936 1719 1641 1585 1543 1458 1352 1219	511 (free base, MH ⁺)	C ₂₃ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₅ ·HCl 計算値 C, 54.80 H, 6.07 N, 5.11 測定値 C, 53.81 H, 6.10 N, 4.96
27		DMSO-d ₆ 1.08-1.10(3H, d, J=6.0Hz) 1.17-1.19(3H, d, J=6.0Hz) 1.82(4H, brs) 2.88(2H, brs) 3.10-3.30(2H, m) 4.04(2H, brs) 4.60-4.90(2H, m) 7.21-7.30(5H, m) 7.83(3H, brs) 8.19(1H, s) 9.50(1H, brs) 13.38(1H, brs)	KBr 3420 2981 1717 1641 1585 1458	483 (free base, MH ⁺)	C ₂₃ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₅ ·HCl 計算値 C, 53.14 H, 5.62 N, 5.39 測定値 C, 51.51 H, 5.41 N, 4.99

9 2

表 16

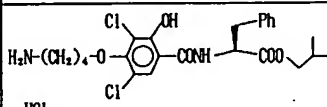
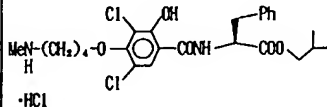
実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
28	 $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{Cl})_2-\text{CONH}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{COO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ -HCl	DMSO-d ₆ 0.82(6H, d, J=6.0Hz) 1.74-1.90(4H, m) 2.80-2.95(2H, m) 3.10-3.28(3H, m) 3.86(2H, d, J=6.0Hz) 4.06-4.10(2H, m) 4.70-4.78(1H, m) 7.16-7.32(5H, m) 7.85(3H, brs) 8.19(1H, s) 9.45(1H, d, J=7.0Hz) 13.37(1H, s)	KBr 3385 2962 1721 1642 1585 1542 1458 1355 1218	497 (free base, MH ⁺)	C ₂₇ H ₂₉ Cl ₂ N ₂ O ₆ ·HCl 計算値 C, 55.99 H, 5.85 N, 5.25 測定値 C, 53.22 H, 5.94 N, 5.21
29	 $\text{MeN}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{Cl})_2-\text{CONH}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{COO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ -HCl	DMSO-d ₆ 0.82(6H, d, J=6.7Hz) 1.75-1.90(5H, m) 2.54(3H, s) 2.90-3.30(4H, m) 3.85(2H, d, J=7.0Hz) 4.00-4.10(2H, m) 4.60-4.70(1H, m) 7.15-7.32(5H, m) 8.19(1H, s) 8.67(2H, brs) 9.50(1H, brs) 13.38(1H, s)	KBr 3360 2961 1740 1640 1584 1460	511 (free base, MH ⁺)	C ₂₈ H ₂₇ Cl ₂ N ₂ O ₆ ·HCl 計算値 C, 54.80 H, 6.07 N, 5.11 測定値 C, 54.59 H, 6.06 N, 4.98

表 17

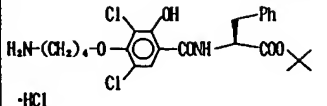
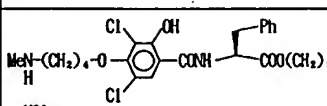
実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
30	 $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{Cl})_2-\text{CONH}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{COO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ -HCl	DMSO-d ₆ 1.35(9H, s) 1.70-1.94(4H, m) 2.77-3.01(2H, m) 3.05-3.18(2H, m) 4.00-4.10(2H, m) 4.52-4.68(1H, m) 7.15-7.34(5H, m) 7.80-8.03(3H, brs) 8.21(1H, s) 9.40(1H, brs) 13.44(1H, s)	KBr 2977 1640 1586 1386 1153	497 (free base, MH ⁺)	C ₂₇ H ₂₉ Cl ₂ N ₂ O ₆ ·HCl 計算値 C, 53.99 H, 5.85 N, 5.25 測定値 C, 53.83 H, 6.14 N, 5.07
31	 $\text{MeN}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{Cl})_2-\text{CONH}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{COO}(\text{CH}_2)_4\text{Me}$ -HCl	DMSO-d ₆ 0.81(3H, t, J=6.0Hz) 1.12-1.24(8H, m) 1.44-1.54(2H, m) 1.78-1.89(4H, m) 2.53-2.57(3H, m) 2.91-2.98(2H, m) 3.10-3.25(2H, m) 4.05(4H, t, J=6.0Hz) 4.68-4.75(1H, m) 7.16-7.35(5H, m) 8.20(1H, s) 8.70-8.78(2H, m) 9.48(1H, d, J=9.0Hz) 13.40(1H, s)	KBr 3423 2957 2856 1741 1638 1584 1541 1461 1411 1364 1259 1226	553 (free base, MH ⁺)	C ₃₃ H ₂₉ Cl ₂ N ₂ O ₈ ·HCl 計算値 C, 57.00 H, 6.66 N, 4.75 測定値 C, 56.96 H, 6.83 N, 4.53

表 18

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
32	 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Ar}-\text{CONH}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{COOMe}$ $\cdot 2\text{HCl}$	DMSO-d ₆ 1.64-1.87(4H, m) 3.07-3.27(4H, m) 3.67(3H, s) 4.05(2H, t, J=6Hz) 4.71-4.81(1H, m) 6.90-7.60(10H, m) 7.73(1H, t, J=6Hz) 8.20(1H, s) 9.50(1H, d, J=9Hz) 13.35(1H, s)	Neat 3348 1726 1644 1584 1456	497 (free base, MH ⁺)	
33	 $\text{N}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Ar}-\text{CONH}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{COOEt}$ $\cdot 2\text{HCl}$	DMSO-d ₆ 1.14(3H, t, J=7.5Hz) 1.65-1.86(4H, m) 3.10-3.25(4H, m) 4.05(2H, t, J=6Hz) 4.11(2H, q, J=6Hz) 4.68-4.77(1H, m) 6.88-7.60(10H, m) 7.76(1H, t, J=6Hz) 8.22(1H, s) 9.49(1H, d, J=9Hz) 13.36(1H, s)	Neat 3345 1721 1644 1584 1457	511 (free base, MH ⁺)	

0 5

表 19

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
34	 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Ar}-\text{CONH}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{COOMe}$ $\cdot \text{HCl}$	DMSO-d ₆ 0.80-1.48(5H, m) 1.50-1.90(10H, m) 2.55(2H, t, J=5.3Hz) 2.98(1H, brs) 3.66(3H, s) 4.04-4.12(2H, m) 4.52-4.62(1H, m) 8.29(1H, s) 8.68(2H, brs) 9.31(1H, d, J=6.8Hz) 13.54(1H, s)	KBr 3290 2925 1750 1584 1461 1225	475 (free base, MH ⁺)	C ₃₁ H ₃₃ Cl ₂ N ₂ O ₆ ·HCl 計算値 C, 51.62 H, 6.50 N, 5.47 測定値 C, 51.65 H, 6.20 N, 5.73
35	 $\text{N}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Ar}-\text{CONH}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{COOMe}$	DMSO-d ₆ 2.58(3H, s) 2.88-3.13(4H, m) 3.59(3H, s) 3.74-3.83(4H, m) 4.09(2H, t, J=6.0Hz) 4.66-4.74(1H, m) 7.20-7.28(7H, m) 7.53-7.69(1H, m)	KBr 3424 2952 1743 1625 1542 1435 1209 1067	485 (MH ⁺)	

0 6

表 2 0

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
36	 <chem>CCN(C)CCOC1=CC(=C(C=C1)C(=O)NCC(=O)OCC)C(Cl)=C(Cl)O</chem> ·HCl	DMSO-d ₆ 2.54-2.58(3H, m) 3.09-3.22(4H, m) 3.66(3H, s) 3.78(2H, t, J=5.2Hz) 3.83(2H, t, J=4.5Hz) 4.22(2H, t, J=4.5Hz) 4.72-4.80(1H, m) 7.18-7.29(5H, m) 8.20(1H, s) 8.72(2H, m) 9.50(1H, d, J=6.5Hz) 13.36(1H, brds)	KBr 2953 2749 1745 1639 1584 1541 1468 1349 1220	495 (free base, MH ⁺)	C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₆ ·HCl 計算値 C, 50.64 H, 5.22 N, 5.37 測定値 C, 50.64 H, 5.13 N, 5.27
37	 <chem>CCN(C)CCOC1=CC(=C(C=C1)C(=O)NCC(=O)OCC)C(Cl)=C(Cl)O</chem>	CDCl ₃ 2.65(6H, s) 2.96-3.15(2H, m) 3.19-3.32(2H, m) 3.74(3H, s) 3.79-3.86(4H, m) 4.18(2H, t, J=6.0Hz) 5.09-5.13(1H, m) 7.12-7.14(2H, m) 7.21-7.28(4H, m) 7.76(1H, s) 9.18(1H, brds)		499 (MH ⁺)	

表 2 1

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
38	 <chem>CCN(C)CCOC1=CC(=C(C=C1)C(=O)NCC(=O)OCC)C(Cl)=C(Cl)O</chem>	CDCl ₃ 1.25(3H, t, J=7.1Hz) 2.53(3H, s) 2.91-2.95(2H, m) 3.21-3.25(2H, m) 3.62-3.66(2H, m) 3.78-3.82(2H, m) 4.10-4.18(4H, m) 5.11-5.17(1H, m) 7.13-7.26(6H, m) 8.00(1H, s) 11.18(1H, brds)		499 (MH ⁺)	
39	 <chem>CCN(C)CCOC1=CC(=C(C=C1)C(=O)NCC(=O)OCC)C(Cl)=C(Cl)O</chem> ·HCl	DMSO-d ₆ 1.13(3H, t, J=7.0Hz) 2.56(3H, brds) 3.10-3.26(4H, m) 3.76(2H, t, J=5.0Hz) 3.81-3.85(2H, m) 4.11(2H, q, J=7.0Hz) 4.21-4.25(2H, m) 4.69-4.76(1H, m) 7.19-7.30(5H, m) 8.22(1H, s) 8.71(2H, m) 9.55-9.57(1H, m) 13.38(1H, brds)	KBr 2978 1743 1638 1584 1540 1469 1348 1260 1214	499 (free base, MH ⁺)	C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₆ ·HCl 計算値 C, 51.55 H, 5.45 N, 5.23 測定値 C, 51.49 H, 5.44 N, 5.24

表 2 2

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
40		DMSO-d ₆ 1.84(4H brs) 2.54(3H s) 2.95(2H brs) 3.09-3.40(4H m) 3.33(3H s) 3.50-3.60(2H m) 4.05(2H brs) 4.11(2H t, J=6Hz) 4.74-4.84(1H m) 7.20-7.30(5H m) 8.22(1H s) 8.74(2H brs) 9.50(1H s)		499 (free base, MH ⁺)	
41		DMSO-d ₆ 1.03(3H t, J=6.2Hz) 1.83(4H brs) 2.53(3H t, J=5.3Hz) 2.80-3.60(6H m) 4.05(2H m) 4.20(2H m) 4.76(1H m) 7.20-7.40(5H m) 8.19(1H s) 8.55-8.85(2H m) 9.48(1H br) 13.37(1H s)		527 (free base, MH ⁺)	

表 2 3

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
42		DMSO-d ₆ 1.72-1.94(4H m) 2.55(3H t, J=5.5Hz) 2.85-3.02(2H m) 3.20(3H s) 3.04-3.28(2H m) 3.30-3.42(2H m) 3.48-3.62(2H m) 3.93-4.08(2H m) 4.09-4.21(2H m) 4.77-4.84(1H m) 7.18-7.35(5H m) 8.20(1H s) 8.67(2H brs) 9.47(1H d, J=5.0Hz) 13.37(1H s)		555 (free base, MH ⁺)	
43		DMSO-d ₆ 1.20(3H t, J=7.4Hz) 1.80-1.84(4H m) 2.82-2.92(2H m) 3.14-3.32(2H m) 4.00-4.04(2H m) 4.12(2H q, J=7.4Hz) 4.72(2H s) 4.76-4.88(1H m) 7.16-7.34(5H m) 7.91(2H bs) 8.21(1H s) 9.54(1H d, J=8.8Hz) 13.33(1H s)	KBr 3426 2960 1751 1640 1585 1458 1178	527 (free base, MH ⁺)	

表 2 4

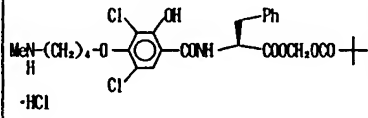
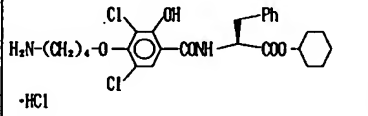
実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
44		DMSO-d ₆ 1.11(9H, s) 1.77-1.91(4H, m) 2.54(3H, s) 2.75-3.25(4H, m) 4.00-4.10(2H, m) 4.40-4.80(1H, m) 5.76(2H, s) 7.20-7.40(5H, m) 8.17(1H, s) 8.74(2H, brs) 9.55(1H, brs) 13.29(1H, s)	Neat 2971 1754 1640 1584 1460	569 (free base, MH ⁺)	C ₂₇ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₇ ·HCl 計算値 C, 53.52 H, 5.82 N, 4.62 測定値 C, 53.34 H, 5.97 N, 4.39
45		DMSO-d ₆ 1.15-1.90(14H, m) 2.82-2.93(2H, m) 3.10-3.24(2H, m) 4.01-4.08(2H, m) 4.65-4.75(2H, m) 7.18-7.32(5H, m) 7.92(3H, brs) 8.21(1H, s) 9.47(1H, d) 13.39(1H, brs)	KBr 3422 2939 1718 1641 1585 1458	523 (free base, MH ⁺)	C ₂₇ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₇ ·HCl 計算値 C, 55.77 H, 5.94 N, 5.00 測定値 C, 55.37 H, 6.02 N, 4.86

表 2 5

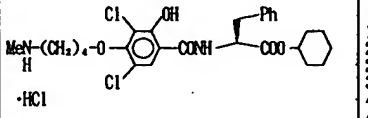
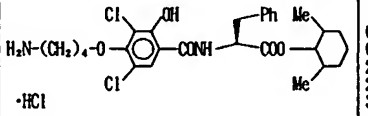
実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
46		DMSO-d ₆ 1.13-1.92(10H, m) 2.55(3H, t, J=6.0Hz) 2.85-3.02(2H, m) 3.08-3.26(2H, m) 4.00-4.11(2H, m) 4.60-4.71(2H, m) 7.25-7.34(5H, m) 8.20(1H, s) 8.64(2H, brs) 9.43(1H, d, J=6.0Hz) 13.39(1H, s)	KBr 2938 1641 1584 1458 1357 1219	537 (free base, MH ⁺)	C ₂₇ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₇ ·HCl 計算値 C, 56.50 H, 6.15 N, 4.88 測定値 C, 54.51 H, 5.63 N, 4.64
47		DMSO-d ₆ 0.66-0.88(4H, m) 0.92-1.92(8H, m) 2.50(6H, d, J=3.0Hz) 2.72-2.92(2H, m) 3.22-3.78(4H, m) 4.04-4.12(2H, m) 4.62-4.96(1H, m) 7.22-7.42(6H, m) 8.20(1H, s) 9.44(1H, br) 13.43(1H, s)	KBr 2929 1718 1642 1584 1458 1221	551 (free base, MH ⁺)	

表 2 8

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
52		DMSO-d ₆ 1.17(3H, t, J=6.0Hz) 1.62-1.92(4H, m) 2.77-2.97(4H, m) 3.09(1H, dd, J=15.0, 12.0Hz) 3.11-3.35(1H, m) 3.99-4.12(2H, m) 4.82-4.86(1H, m) 7.13-7.36(5H, m) 7.92(2H, brs) 8.25(1H, s) 9.61-9.73(1H, m) 13.23(1H, s)	KBr 2930 1641 1584 1535 1457 1226	485 (free base, MH ⁺)	C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₅ ·HCl 計算値 C, 50.63 H, 5.21 N, 5.37 測定値 C, 50.40 H, 5.29 N, 5.28
53		DMSO-d ₆ 1.82(4H, m) 2.80(2H, m) 3.16(1H, dd, J=9.12Hz) 3.24(1H, dd, J=6.12Hz) 4.05(2H, brs) 4.81(1H, ddd, J=6.7, 9Hz) 5.14(1H, d, J=12Hz) 5.17(1H, d, J=12Hz) 7.16-7.39(10H, m) 7.91(3H, brs) 8.19(1H, s) 9.50(1H, d, J=7Hz) 13.32(1H, s)	KBr 3397 2958 1719 1642 1586 1543	531 (free base, MH ⁺)	C ₂₇ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O ₅ ·HCl 計算値 C, 57.11 H, 5.15 N, 4.93 測定値 C, 56.97 H, 5.22 N, 5.15

105

表 2 9

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
54		DMSO-d ₆ 1.84(4H, brs) 2.54(3H, t, J=6Hz) 2.95(2H, brs) 3.16(1H, d, J=10.12Hz) 3.25(1H, d, J=6.12Hz) 4.05(2H, brs) 4.81(1H, ddd, J=6.7, 9Hz) 5.14(1H, d, J=12Hz) 5.17(1H, d, J=12Hz) 7.28-7.87(10H, m) 8.19(1H, s) 8.75(2H, brs) 9.50(1H, d, J=7Hz) 13.32(1H, s)	KBr 3412 3300 2958 2789 1745 1639 1584 1541	545 (free base, MH ⁺)	C ₂₇ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O ₅ ·HCl 計算値 C, 57.79 H, 5.37 N, 4.81 測定値 C, 57.34 H, 5.44 N, 4.78
55		DMSO-d ₆ 1.76-1.95(4H, m) 2.75(6H, s) 3.05-3.30(4H, m) 4.06(2H, t, J=7Hz) 4.75-4.87(1H, m) 5.10-5.20(2H, m) 7.18-7.40(10H, m) 8.18(1H, s) 9.52(1H, brs) 10.20(1H, brs) 13.40(1H, brs)	KBr 2957 2690 1740 1638 1584 1456	558 (free base, MH ⁺)	C ₂₇ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O ₅ ·HCl 計算値 C, 58.45 H, 5.58 N, 4.70 測定値 C, 58.18 H, 5.49 N, 4.72

106

表 30

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
56	 <chem>H2N-(CH2)4-O-C6H2(Cl)2(OH)-CONH-CH(Ph)-COO(CH2)4-N</chem>	DMSO-d ₆ 1.82(4H, m) 2.95(2H, m) 3.08-3.55(12H, m) 4.04(2H, brs) 4.41(2H, m) 4.88(1H, m) 7.12-7.36(5H, m) 7.97(3H, brs) 8.31(1H, s) 9.63(3H, m)	KBr 3423 2957 1751 1638 1585 1542 1458	553 (free base, M ⁺)	C ₂₈ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₄ ·3HCl 計算値 C. 47.11 H. 5.63 N. 8.45 測定値 C. 45.84 H. 5.72 N. 7.76
57	 <chem>H2N-(CH2)4-O-C6H2(Cl)2(OH)-CONH-CH(Ph)-COO-N</chem>	DMSO-d ₆ 1.42-1.86(10H, m) 2.22-2.40(4H, m) 2.72-2.84(2H, m) 3.18-3.28(2H, m) 4.66-4.72(1H, m) 7.16-7.34(5H, m) 7.84(2H, br) 8.20, 8.22(1H, s) 9.34, 9.53 (1H d, J=5.8Hz) 13.32, 13.48 (1H, s)	KBr 3422 2937 1752 1639 1584 1541 1457 1346 1227	536 (free base, M ⁺)	

表 3 1

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
58	 <chem>CC1(C)N(CCC1OC(=O)C(Cc2ccccc2)C(=O)OC)C2=CC(=C(C=C2)Cl)C(=O)OC</chem> ·2HCl	DMSO-d ₆ 2. 81(3H, s) 3. 13-3. 80(10H, m) 4. 27-4. 47(2H, m) 4. 66-4. 83(1H, m) 7. 13-7. 32(5H, m) 8. 22(1H, s) 9. 49(1H, d, J=8. 5Hz) 13. 71(1H, brs)	KBr 1740 1641 1584 1457 1355 1220	510 (free base, M ⁺)	C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₄ ·2HCl 計算値 C. 49. 42 H. 5. 36 N. 7. 20 測定値 C. 47. 94 H. 5. 52 N. 6. 77
59	 <chem>CC1(C)N(CCC1OC(=O)C(Cc2ccccc2)C(=O)OC)C2=CC(=C(C=C2)Cl)C(=O)OC</chem>	DMSO-d ₆ 1. 15(3H, d, J=6. 2Hz) 2. 78-3. 95(13H, m) 3. 67(3H, s) 4. 54-4. 72(1H, m) 7. 17-7. 34(5H, m) 7. 45(1H, s) 8. 69-8. 82(1H, m) 12. 27-12. 36(1H, m)		510(M ⁺)	

表 3 2

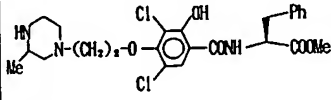
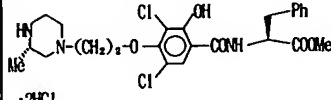
実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
60	 ·2HCl	DMSO-d ₆ 1.30(3H, d, J=6Hz) 3.00-3.70(11H, m) 3.67(3H, s) 4.42(2H, s) 4.76(1H, m) 7.18-7.30(5H, m) 8.23(1H, s) 9.52(1H, d, J=9Hz) 9.80(1H, br) 13.39(1H, br)		510 (free base, MH ⁺)	
61	 ·2HCl	DMSO-d ₆ 1.29(3H, d, J=6.3Hz) 3.00-3.20(9H, m) 3.66(3H, s) 4.41(2H, brs) 4.77(1H, m) 7.15-7.30(5H, m) 8.22(1H, s) 9.49(1H, d, J=7.6Hz) 9.70(2H, br) 13.35(1H, brs)	KBr 3427 1736 1641 1458 1222	510 (free base, MH ⁺)	旋光度: [α] _D ²⁵ = -53.0° (c=0.37, MeOH)

表 3 3

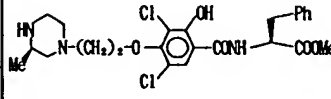
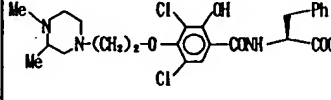
実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
62	 ·2HCl	DMSO-d ₆ 1.30(3H, d, J=6.0Hz) 3.09-3.83(11H, m) 3.67(3H, s) 4.34-4.47(2H, m) 4.73-6.81(1H, m) 7.17-7.29(5H, m) 8.23(1H, s) 9.51(1H, d, J=6.0Hz) 9.63-9.92(1H, m) 13.35-13.47(1H, m)	KBr 3425 2450 1747 1664 1452 1248 1213	510 (free base, MH ⁺)	C ₂₁ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₆ ·2HCl 計算値 C, 54.16 H, 5.13 N, 6.11 測定値 C, 53.21 H, 5.25 N, 5.98
63	 ·2HCl	DMSO-d ₆ 1.34(3H, d, J=8Hz) 2.80(3H, s) 3.00-3.70(11H, m) 3.67(3H, s) 4.37(2H, brs) 4.75(1H, m) 7.15-7.32(5H, m) 8.22(1H, s) 9.50(1H, d, J=6Hz) 13.39(1H, s)		524 (free base, MH ⁺)	

表 3 6

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
68	 <chem>CC1CCN(CC1)COC2=CC(=C(C=C2)O)C(=O)N[C@H](C)C3=CC=CC=C3</chem> ·2HCl	DMSO-d ₆ 1.21(3H, t, J=8Hz) 2.25(2H, brs) 2.82(3H, s) 3.08-3.90(12H, m) 4.06-4.13(4H, m) 4.70(1H, m) 7.16-7.28(5H, m) 8.21(1H, s) 9.45(1H, d, J=8Hz) 13.36(1H, brs)		538 (free base, MH ⁺)	
69	 <chem>CC1CCN(CC1)COC2=CC(=C(C=C2)O)C(=O)N[C@H](C)C3=CC=CC=C3</chem> ·HCl	DMSO-d ₆ 1.12(3H, t, J=6.9Hz) 1.29-1.47(2H, m) 1.73(2H, dd, J=5.7, 12.0Hz) 1.80-1.95(4H, m) 2.85(2H, m) 3.07-3.28(4H, m) 4.04-4.13(4H, m) 4.67-4.75(1H, m) 7.16-7.28(5H, m) 8.20(1H, s) 8.65(1H, brs) 8.87(1H, brs) 9.50(1H, brs) 13.35(1H, brs)	KBr 3372 2940 2805 2726 2489 1739 1642 1585 1544 1460 1412 1360 1352 1219	509 (free base, M ⁺)	

113

表 3 7

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
70	 <chem>CC1CCN(CC1)COC2=CC(=C(C=C2)O)C(=O)N[C@H](C)C3=CC=CC=C3</chem> ·HCl	DMSO-d ₆ 1.23(3H, t, J=7.1Hz) 1.42-1.57(2H, m) 1.68-1.98(5H, m) 2.69(3H, s) 2.88-2.96(2H, m) 3.10-3.24(2H, m) 3.31-3.39(2H, m) 4.05-4.14(4H, m) 4.72(1H, ddd, J=6.3, 7.5, 9.1Hz) 7.15-7.29(5H, m) 8.21(1H, s) 9.48(1H, d, J=7.5Hz) 10.34(1H, brs) 13.35(1H, brs)	KBr 3406 2938 1736 1638 1584 1460 1412 1352 1215 1075 957 701	523 (free base, MH ⁺)	
71	 <chem>CC1CCN(CC1)COC2=CC(=C(C=C2)O)C(=O)N[C@H](C)C3=CC=CC=C3</chem> ·HCl	CDCl ₃ 1.13(3H, t, J=7.0Hz) 1.70-1.88(4H, m) 2.49-2.53(5H, m) 3.07-3.21(2H, m) 4.06-4.13(4H, m) 4.69(1H, dd, J=8.4, 15.6Hz) 6.67(1H, s) 7.18-7.32(5H, m) 8.04(1H, s) 8.75(1H, brs) 8.99(1H, d, J=7.2Hz) 12.51(1H, brs)		449.1 (free base, MH ⁺)	C ₂₃ H ₃₀ Cl ₂ N ₂ O ₅ · HCl 計算値 C, 56.91 H, 6.23 N, 5.77 測定値 C, 56.90 H, 6.29 N, 5.73

114

表 3 8

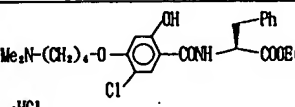
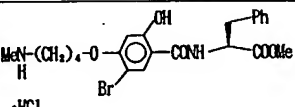
実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
72	 <chem>CCOC(=O)C(c1ccccc1)c2cc(O)c(OCCN(C)CC)cc2Cl</chem>	DMSO-d ₆ 1.13(3H, t, J=7.0Hz) 1.75-1.90(4H, brs) 2.74(3H, s) 2.75(3H, s) 3.12-3.33(4H, m) 4.10(4H, m) 4.70(1H, dd, J=5.4, 14.4Hz) 6.65(1H, brs) 7.21-7.29(5H, m) 8.04(1H, s) 8.98(1H, d, J=7.8Hz) 12.51(1H, s)	KBr 3428 2958 2686 1736 1637 1604 1541 1493 1375 1267 1198	463 (free base, MH ⁺)	
73	 <chem>COC(=O)C(c1ccccc1)c2cc(O)c(OCCN(C)CC)cc2Br</chem>	CDCl ₃ 1.95-2.10(4H, m) 2.70(3H, s) 3.11(2H, t, J=7.5Hz) 3.21(2H, m) 3.77(3H, s) 4.01(2H, t, J=6.0Hz) 5.00(1H, m) 6.38(1H, s) 7.02(1H, d, J=7.2Hz) 7.14-7.32(5H, m) 7.52(1H, s) 9.43(2H, brs) 12.2(1H, s)	KBr 1741 1637 1489 1265	479 (free base, MH ⁺)	

表 3 9

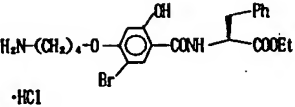
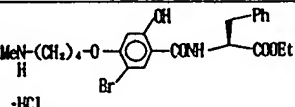
実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
74	 <chem>CCOC(=O)C(c1ccccc1)c2cc(O)c(OCCN(C)CC)cc2Br</chem>	DMSO-d ₆ 1.13(3H, t, J=7.0Hz) 1.70-1.89(4H, m) 2.87(2H, m) 3.2(2H, m) 4.0-4.1(4H, m) 4.7(1H, m) 6.65(1H, s) 7.15-7.30(5H, m) 7.92(3H, brs) 8.17(1H, s) 8.98(1H, d, J=5.6Hz) 12.51(1H, s)	KBr 1736 1601 1489 1373 1263	479 (free base, MH ⁺)	C ₂₂ H ₂₇ BrN ₂ O ₅ ·HCl 計算値 C, 51.23 H, 5.47 N, 5.43 測定値 C, 50.93 H, 5.51 N, 5.34
75	 <chem>CCOC(=O)C(c1ccccc1)c2cc(O)c(OCCN(C)CC)cc2Br</chem>	CDCl ₃ 1.27(3H, t, J=7.2Hz) 1.93-2.02(2H, m) 2.07-2.17(2H, m) 2.71(3H, s) 3.1-3.2(2H, m) 3.2-3.3(2H, m) 4.03(2H, t, J=6Hz) 4.23(2H, t, J=7Hz) 4.98(1H, q, J=7Hz) 6.39(1H, s) 6.88(1H, d, J=7.8Hz) 7.14-7.18(2H, m) 7.22-7.32(3H, m) 7.49(1H, s) 9.51(2H, brs) 12.29(1H, brs)	KBr 3374 2960 1736 1638 1599 1376 1266 1199	493 (free base, MH ⁺)	

表 4 0

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
76		DMSO-d ₆ 1.91(4H, m) 2.12(3H, s) 2.57(3H, s) 2.98(2H, m) 3.10-3.30(2H, m) 3.70(3H, s) 3.99(2H, m) 4.78(1H, m) 6.35(1H, s) 7.15-7.30(5H, m) 7.65(1H, s) 8.62(1H, brs) 9.24(2H, brs) 12.09(1H, s)		449 (free base, M-1)	
77		CDCl ₃ 1.13(3H, t, J=7Hz) 1.85-1.95(4H, m) 2.04(3H, s) 2.18(3H, s) 2.51(3H, m) 2.93(2H, m) 3.16-3.20(2H, m) 3.76(2H, m) 4.10(2H, q, J=7Hz) 4.69(1H, m) 7.17-7.32(5H, m) 7.71(1H, s) 9.01(2H, brs) 9.07(1H, d, J=8Hz) 12.68(1H, s)		442 (free base, MH ⁺)	

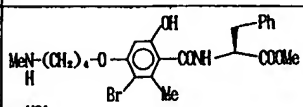
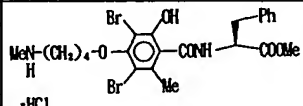
1 1 7

表 4 1

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
78		DMSO-d ₆ 1.63-1.78(4H, m) 2.02(3H, s) 2.55(3H, s) 2.82-3.11(4H, m) 3.62(3H, s) 3.84-3.95(2H, m) 4.58-4.65(1H, m) 6.21(1H, d, J=2.4Hz) 6.24(1H, d, J=2.4Hz) 7.18-7.56(5H, m) 8.58(1H, d, J=7.5Hz) 8.62-8.78(2H, m) 9.70(1H, brs)		415 (free base, MH ⁺)	
79		DMSO-d ₆ 1.80(4H, m) 2.50(3H, m) 2.95(2H, m) 3.08-3.22(2H, m) 3.65(3H, s) 3.95-4.15(2H, m) 4.60-4.75(3H, m) 6.54(1H, s) 7.15-7.32(5H, m) 7.99(1H, s) 8.68(2H, brs) 8.93(1H, d, J=8Hz) 12.54(1H, s)		431 (free base, MH ⁺)	

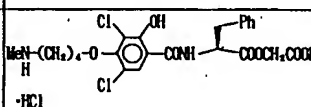
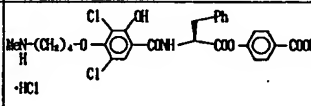
1 1 8

表 4 2

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
80		DMSO-d ₆ 1.71-1.83(4H, m) 2.02(3H, s) 2.55(3H, s) 2.88-3.11(4H, m) 3.63(3H, s) 3.92-4.03(1H, m) 6.45(1H, s) 7.08-7.37(5H, m) 8.57-8.78(2H, m) 8.59(1H, d, J=7.8Hz) 9.80(1H, brs)		493 (free base, MH ⁺)	
81		DMSO-d ₆ 1.79-1.93(4H, m) 2.00(3H, s) 2.56(3H, s) 2.91-3.11(4H, m) 3.63(3H, s) 3.83-3.95(2H, m) 4.60-4.66(1H, m) 7.20-7.36(5H, m) 8.54-8.66(2H, m) 8.93(1H, d, J=7.8Hz) 9.61(1H, s)		571 (free base, MH ⁺)	

119

表 4 3

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
82		DMSO-d ₆ 1.19(3H, t, J=7.1Hz) 1.83(4H, brs) 2.48-2.53(5H, m) 2.94(2H, brs) 3.16-3.34(5H, m) 4.02-4.18(4H, m) 4.76(2H, d, J=2.2Hz) 4.84-4.92(1H, m) 7.16-7.36(5H, m) 8.22(1H, s) 8.87(2H, brs) 9.56(1H, d, J=7.2Hz) 13.31(1H, s)	KBr 2961 1750 1461 1178	541 (free base, MH ⁺)	C ₂₅ H ₃₀ Cl ₂ N ₂ O ₇ ·HCl 計算値 C, 51.96 H, 5.41 N, 4.85 測定値 C, 51.88 H, 5.40 N, 4.82
83		DMSO-d ₆ 1.32(3H, t, J=7.0Hz) 1.82(4H, brs) 2.57(3H, brs) 2.97(2H, brs) 4.06(2H, brs) 4.32(2H, q, J=7.0Hz) 4.99(1H, dd, J=5.7, 14.1Hz) 7.16-7.36(7H, m) 8.01(2H, d, J=8.7Hz) 8.23(1H, brs) 8.33(2H, brs) 9.66(1H, brs) 11.3(1H, brs)	KBr 3426 2960 1717 1641 1604 1457 1278 1162	603 (free base, M ⁺)	C ₃₀ H ₃₃ O ₇ N ₂ O ₃ ·HCl 計算値 C, 56.31 H, 5.20 N, 4.38 測定値 C, 54.81 H, 5.30 N, 4.34

120

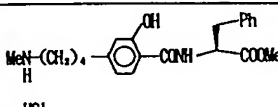
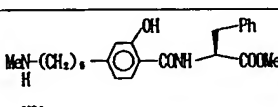
表 4 4

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
84		DMSO-d ₆ 1.15(6H, t, J=7Hz) 1.75-2.00(6H, m) 2.49(3H, s) 2.90-3.05(8H, m) 3.10-3.25(2H, m) 4.00-4.21(4H, m) 4.74(1H, m) 7.17-7.30(5H, m) 8.28(1H, s) 8.88(2H, brs) 9.64(1H, brs) 10.43(1H, brs) 13.37(1H, brs)		568 (free base, MH ⁺)	
85		DMSO-d ₆ 1.28(12H, m) 1.84(4H, m) 2.53(3H, t, J=5.7Hz) 2.94(2H, m) 3.13-3.93(4H, m) 3.63(2H, m) 4.01(2H, m) 4.37-4.48(1H, m) 7.18-7.29(5H, m) 8.31(1H, s) 8.86(2H, brs) 9.70(1H, brs) 10.03(1H, brs) 13.37(1H, brs)		582 (free base, MH ⁺)	

表 4 5

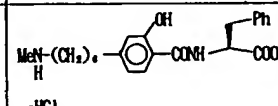
実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
86		DMSO-d ₆ 0.72-0.97(6H, m) 1.18-1.42(4H, m) 1.51-1.73(4H, m) 1.75-1.83(4H, m) 2.83-3.15(6H, m) 3.16-3.39(5H, m) 4.02-4.10(2H, m) 4.37-4.55(2H, m) 4.75-4.91(1H, m) 7.20-7.30(5H, m) 8.36(1H, s) 8.68-8.96(2H, m) 9.74-9.88(1H, m) 10.56-10.73(1H, m) 13.32-13.47(1H, m)		610 (free base, MH ⁺)	
87		CDCl ₃ 1.80-1.89(2H, m) 1.91-2.01(2H, m) 3.21(1H, dd, J=14, 6Hz) 3.28(1H, dd, J=14, 6Hz) 3.76(2H, t, J=7Hz) 3.80(3H, s) 4.12(2H, t, J=6Hz) 5.03(1H, ddd, J=8, 6, 6Hz) 6.77(1H, d, J=8Hz) 7.09-7.13(2H, m) 7.28-7.35(3H, m) 12.64(1H, s)		455 (free base, MH ⁺)	

表 4 6

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR } \delta$ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
88	 $\text{MeN}(\text{CH}_2)_4$ H $\cdot\text{HCl}$	DMSO- d_6 1.70(2H, m) 1.85(2H, m) 2.04(2H, m) 2.62(3H, s) 2.93(2H, brs) 3.18-3.30(2H, m) 3.76(3H, s) 5.01(1H, m) 6.65(1H, d, $J=7\text{Hz}$) 6.78(1H, s) 7.09-7.32(5H, m) 9.35(2H, brs) 11.87(1H, s)		384 (free base, MH^+)	
89	 $\text{MeN}(\text{CH}_2)_4$ H $\cdot\text{HCl}$	DMSO- d_6 1.30(2H, m) 1.58(4H, m) 2.49(3H, s) 2.82(2H, t, $J=8\text{Hz}$) 3.11(1H, dd, $J=14, 9\text{Hz}$) 3.19(1H, dd, $J=14, 6\text{Hz}$) 3.65(3H, s) 4.74(1H, m) 6.75(2H, m) 7.18-7.31(5H, m) 7.81(1H, d, $J=9\text{Hz}$) 8.75(2H, brs) 9.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$)		399 (free base, MH^+)	

1 2 3

表 4 7

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR } \delta$ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
90	 $\text{MeN}(\text{CH}_2)_4$ H $\cdot\text{HCl}$	CDCl_3 1.25-1.45(4H, m) 1.55-1.64(2H, m) 1.77-1.87(2H, m) 2.54(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$) 2.64(3H, s) 2.90(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$) 3.23(2H, m) 6.63(2H, dd, $J=8.1, 1.8\text{Hz}$) 6.77(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$) 6.88(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$) 7.10-7.32(6H, m) 9.38(2H, brs) 11.90(1H, brs)		413 (free base, MH^+)	

1 2 4

表 4 8

实施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
91		CDCl ₃ 1.45-1.65(4H, m) 1.90-2.00(2H, m) 2.67(3H, s) 2.86-2.90(2H, t, J=7.5Hz) 2.80-3.05(2H, m) 3.18-3.31(2H, m) 3.80(3H, s) 5.00-5.05(1H, m) 7.15-7.32(6H, m) 9.48(2H, brs) 12.44(1H, s)	KBr 3429 2949 1743 1641 1587	467.0 (free base, MH ⁺)	C ₂₃ H ₂₈ Cl ₂ N ₂ O ₄ ·HCl 計算値 C, 54.83 H, 5.80 N, 5.56 測定値 C, 54.63 H, 6.07 N, 5.48
92		DMSO-d ₆ 1.36(2H, m) 1.45-1.65(4H, m) 2.49(3H, s) 2.62(2H, t, J=7Hz) 2.83(2H, m) 3.15(2H, m) 3.64(3H, s) 4.74(1H, m) 6.92(1H, s) 7.16-7.31(5H, m) 7.93(1H, s) 8.76(2H, brs) 9.05(1H, d, J=8Hz) 12.01(1H, s)		433 (free base, MH ⁺)	

表 4 9

实施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
93		CDCl ₃ 1.28(3H, t, J=7.2Hz) 1.40-1.51(2H, m) 1.57-1.67(2H, m) 1.84-1.95(2H, m) 2.62-2.68(5H, m) 2.88-3.01(2H, m) 3.16-3.29(2H, m) 4.24(2H, q, J=7.2Hz) 4.99(1H, ddd, J=6.2, 6.2, 7.5Hz) 6.77(1H, m) 7.17-7.33(6H, m) 7.33(1H, s) 9.41(2H, brs) 11.67(1H, brs)	KBr 3422 2940 1738 1644 1538 1484 1407 1373 1207 1096 1027 700	447 (free base, MH ⁺)	
94		CDCl ₃ 1.27(3H, t, J=7.1Hz) 1.34-1.46(2H, m) 1.61-1.71(2H, m) 1.83-1.94(2H, m) 2.69(2H, t, J=7.5Hz) 2.78(3H, s) 2.79(3H, s) 2.92-3.00(2H, m) 3.18-3.30(2H, m) 4.22(2H, q, J=7.1Hz) 4.99(1H, ddd, J=6.0, 6.0, 7.2Hz) 6.88(1H, s) 7.12-7.18(3H, m) 7.23-7.34(3H, m) 7.42(3H, s) 11.60(1H, brs) 12.26(1H, brs)	KBr 3423 2941 2693 1739 1644 1539 1483 1405 1372 1212 1095 1029 957 862 749 703	461 (free base, MH ⁺)	

表 5 0

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
95		CDCl ₃ 1.4-1.6(4H, m) 1.90(2H, m) 2.50-2.66(3H, m) 2.94(2H, t, J=7.5Hz) 3.20(2H, m) 5.02(1H, s) 6.77(1H, s) 7.16-7.36(6H, m) 7.54(1H, s) 9.38(2H, brs) 11.57(1H, brs)	KBr 3375 1744 1641 1604 1540	477 (free base, MH ⁺)	
96		CDCl ₃ 1.47-1.60(4H, m) 1.96(2H, m) 2.68(3H, s) 2.94(4H, m) 3.24(2H, dt, J=7.8, 6.3Hz) 3.80(3H, s) 5.05(1H, q, J=6.9Hz) 7.14-7.34(6H, m) 7.50(1H, s)		557 (free base, MH ⁺)	

1 2 7

表 5 1

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
97		CDCl ₃ 1.45(2H, m) 1.55(2H, m) 1.87(2H, m) 2.46(3H, s) 2.67(3H, s) 2.80(2H, m) 2.94(2H, m) 3.19(1H, dd, J=14, 7Hz) 3.30(1H, dd, J=14, 5Hz) 3.80(3H, s) 5.00(1H, ddd, J=8, 7, 5Hz) 6.74(1H, s) 7.16-7.34(5H, m) 7.83(1H, d, J=8Hz) 7.93(1H, s) 9.31(2H, brs) 11.84(1H, brs)		441 (free base, MH ⁺)	
98		DMSO-d ₆ 1.19(3H, t, J=7Hz) 1.30-1.63(6H, m) 2.85-2.90(5H, m) 3.17(1H, dd, J=14, 11Hz) 3.21(1H, dd, J=14, 5Hz) 4.14(2H, q, J=7Hz) 4.77(2H, q, J=6Hz) 4.88(1H, m) 7.17-7.34(5H, m) 8.13(1H, s) 8.60(2H, brs) 9.55(1H, d, J=8Hz) 13.14(1H, s)		539 (free base, MH ⁺)	

1 2 8

表 5 2

案 題 例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
99		CDCl ₃ 1.38(3H, t, J=6.9Hz) 1.40-2.0(6H, m) 2.65(3H, s) 2.80-3.00(4H, m) 3.38(2H, d, J=6.3Hz) 4.37(2H, q, J=7.0Hz) 5.22(2H, q, J=7.2Hz) 7.08(2H, d, J=8.7Hz) 7.23-7.38(7H, m) 8.07(2H, d, J=8.9Hz) 9.44(2H, brs)		601 (free base, MH ⁺)	
100		DMSO-d ₆ 1.13(3H, t, J=9Hz) 1.20-1.60(7H, m) 1.80-1.87(2H, m) 2.70(3H, s) 2.80-2.95(4H, m) 3.10-3.40(4H, m) 4.11(2H, q, J=9Hz) 4.70(1H, m) 7.18-7.30(5H, m) 8.11(1H, s) 9.47(1H, d, J=8Hz) 9.75(1H, brs) 13.15(1H, brs)		521 (free base, MH ⁺)	

表 5 3

實施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
101	<p>-HCl</p>	DMSO-d ₆ 1.15(3H, t, J=7.0Hz) 1.20-1.40(4H, m) 1.45-1.65(3H, m) 1.73-1.85(2H, m) 2.51(2H, s) 2.70-2.90(2H, m) 3.10-3.30(4H, m) 4.11(2H, q, J=7.0Hz) 4.72(1H, dd, J=6.0, 14.0Hz) 7.15-7.30(5H, m) 8.13(1H, s) 8.87(1H, brs) 9.49(1H, brd, J=6.0Hz) 13.2(1H, brs)		507 (free base, MH ⁺)	
102	<p>-2HCl</p>	1.12(3H, t, J=7.1Hz) 1.95(2H, brs) 2.92(2H, t, J=7.5Hz) 3.09-3.78(12H, m) 4.10(2H, q, J=7.1Hz) 4.71(1H, ddd, J=6.0, 7.2, 9.3Hz) 7.17-7.28(5H, m) 8.16(1H, s) 9.51(1H, d, J=7.2Hz) 9.64(2H, brs) 11.79(1H, brs) 13.20(1H, brs)	KBr 3396 2933 2656 1734 1644 1589 1543 1455 1405 1372 1254 1099 1014 701	508.0 (free base, MH ⁺)	

表 5 4

实例例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
103	<p>-2HCl</p>	DMSO-d ₆ 1.13(3H, t, J=7.2Hz) 1.77-2.12(6H, m) 2.85-3.27(7H, m) 3.48(1H, brd, J=8.6Hz) 4.10(2H, q, J=7.2Hz) 4.67-4.78(1H, m) 7.19-7.28(5H, m) 8.15(1H, s) 8.22(3H, brs) 9.49(1H, brd, J=7.1Hz) 10.27(1H, brs) 13.22(1H, brs)		522.1 (free base, MH ⁺)	
104	<p>-HCl</p>	CDCl ₃ 0.90-2.05(20H, m) 2.50-2.70(5H, m) 2.96(2H, m) 3.82(1H, s) 4.82(1H, m) 6.68(1H, s) 7.45(1H, s) 7.52(1H, d, J=8.1Hz)		439 (free base, MH ⁺)	

表55

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
105	<p style="text-align: center;"> <chem>COC(=O)c1cc(Cl)c(CN[C@@H](Cc2ccccc2)C(=O)OC)c1OC</chem> </p> <p style="text-align: center;">·HCl</p>	DMSO-d ₆ 1.87(4H, bs) 2.52(3H, d, J=8.5Hz) 2.86-3.02(4H, m) 3.04-3.14(1H, m) 3.48(3H, s) 4.09(2H, bs) 4.42-4.62(1H, m) 7.14-7.32(5H, m) 7.54(1H, s) 7.56-7.68(2H, m) 7.72-7.82(1H, m) 8.02(2H, d, J=7.6Hz) 9.04(1H, d, J=7.6Hz)		568 (free base, M ⁺)	
106	<p style="text-align: center;"> <chem>COC(=O)c1cc(Cl)c(CN[C@@H](Cc2ccccc2)C(=O)OC)c1OC</chem> </p> <p style="text-align: center;">·HCl</p>	DMSO-d ₆ 1.84(4H, s) 2.17(3H, s) 2.55(2H, s) 2.95-3.10(4H, m) 3.40(3H, s) 3.65(3H, s) 4.05(2H, s) 4.63(1H, m) 7.20-7.35(5H, m) 7.50(1H, s) 8.66(1H, brs) 8.91(1H, d, J=9.0Hz)		511 (free base, M ⁺)	

表 5 6

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
107		DMSO-d ₆ 1. 15(3H, d, J=6.0Hz) 1. 17(3H, d, J=6.0Hz) 1. 40-1.90(4H, m) 2. 50-2.58(3H, m) 2. 65-2.73(1H, m) 2. 90-3.17(3H, m) 3. 63(3H, s) 4. 00-4.05(2H, m) 4. 55-4.62(1H, m) 7. 20-7.33(5H, m) 7. 44(1H, s) 8. 70-8.85(2H, m) 8. 95(1H, d, J=7.0Hz)	KBr 3285 2950 2723 1768 1745 1648	539 (free base, MH ⁺)	C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₆ ·HCl 計算値 C, 54.22 H, 5.78 N, 4.66 測定値 C, 54.24 H, 5.75 N, 4.83
108		DMSO-d ₆ (400MHz) 1. 22(3H, s) 1. 78-1.90(4H, m) 2. 53(3H, m) 2. 90-3.03(3H, m) 3. 13(1H, dd, J=13.82, 5.53Hz) 3. 62(3H, s) 4. 00-4.08(2H, m) 4. 53-4.60(1H, m) 7. 20-7.32(5H, m) 7. 38(1H, s) 8. 82(2H, brs) 8. 97(1H, d, J=7.80Hz)	Neat 2957 1749 1666 1456	553 (free base, MH ⁺)	

表 5 7

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
109		DMSO-d ₆ 1. 90-1.97(4H, m) 2. 53(3H, t, J=6Hz) 2. 99-3.12(7H, m) 3. 16(1H, dd, J=12.6Hz) 3. 66(3H, s) 4. 00-4.10(2H, m) 4. 56-4.65(1H, m) 7. 20-7.34(5H, m) 7. 57(1H, s) 8. 12(3H, brs) 8. 88(2H, brs) 9. 08(1H, d, J=6Hz)	KBr 3422 2954 1741 1646 1456	540 (free base, MH ⁺)	
110		DMSO-d ₆ 1. 84(4H, bs) 2. 11(3H, s) 2. 49(2H, bs) 2. 88-3.22(4H, m) 3. 63(3H, s) 4. 05(2H, bs) 4. 52-4.68(1H, m) 4. 82(2H, bs) 7. 12-7.34(5H, m) 7. 54(1H, s) 8. 85(2H, br) 8. 99(1H, d, J=7.6Hz)		571 (free base, M ⁺ H)	

表 5 8

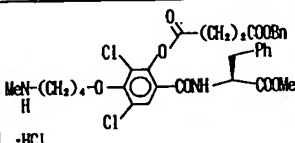
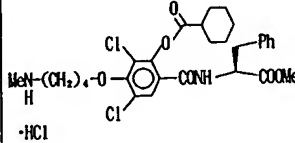
実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
111	 <chem>CCOC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)c2cc(Cl)cc(OC(=O)CC)c2N(C)CCCCOC</chem> ·HCl	DMSO-d ₆ 1.89-1.96(4H, m) 2.54(3H, brs) 2.65-2.82(4H, m) 2.90-3.05(3H, m) 3.14(1H, dd, J=15.3Hz) 3.62(3H, s) 4.00-4.08(2H, m) 4.57-4.65(1H, m) 5.12(2H, s) 7.18-7.40(10H, m) 7.50(1H, s) 8.77(2H, brs) 8.94(1H, d, J=9Hz)	Neat 2954 2728 1778 1739 1667	659 (free base, MH ⁺)	
112	 <chem>CCOC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)c2cc(Cl)cc(OC(=O)CC)c2N(C)CCCCOC</chem> ·HCl	DMSO-d ₆ 1.1-1.9(14H, m) 2.49-2.51(1H, m) 2.54(3H, s) 2.93-3.17(4H, m) 3.63(3H, s) 4.0-4.10(2H, m) 4.55-4.15(1H, m) 7.23-7.32(5H, m) 7.44(1H, s) 8.72(1H, brs) 8.95(1H, d, J=7.0Hz)	KBr 3422 2935 1745 1654 1452	579 (free base, MH ⁺)	C ₂₇ H ₂₅ Cl ₂ N ₂ O ₄ ·HCl 計算値 C, 56.55 H, 6.05 N, 4.55 測定値 C, 56.17 H, 6.16 N, 4.48

表 5 9

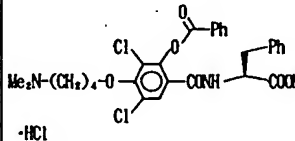
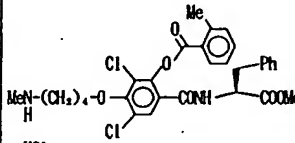
実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
113	 <chem>CCOC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)c2cc(Cl)cc(OC(=O)CC)c2N(C)CCCCOC</chem> ·HCl	DMSO-d ₆ 1.78-1.96(4H, m) 2.75(6H, brs) 2.95(1H, dd, J=15.5Hz) 3.05-3.16(3H, m) 3.48(3H, s) 4.10(2H, t, J=6Hz) 4.48-4.56(1H, m) 7.17-7.29(5H, m) 7.49-7.65(3H, m) 7.73-7.81(1H, m) 8.00-8.05(2H, m) 9.04(1H, d, J=6Hz) 10.05(1H, brs)	Neat 2953 1747 1663 1453	587 (free base, MH ⁺)	
114	 <chem>CCOC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)c2cc(Cl)cc(OC(=O)CC)c2N(C)CCCCOC</chem> ·HCl	DMSO-d ₆ 1.8-1.9(4H, m) 2.53(3H, s) 2.80-3.15(4H, m) 3.32(3H, s) 3.51(3H, s) 4.05-4.10(2H, m) 4.51-4.60(1H, m) 7.19-7.61(9H, m)	KBr 3433 2948 2719 1744 1645 1457	587 (free base, MH ⁺)	C ₂₇ H ₂₅ Cl ₂ N ₂ O ₄ ·HCl 計算値 C, 57.75 H, 5.33 N, 4.49 測定値 C, 57.71 H, 5.31 N, 4.47

表 6 0

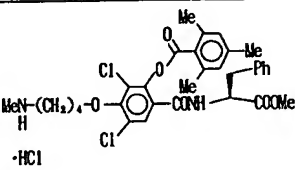
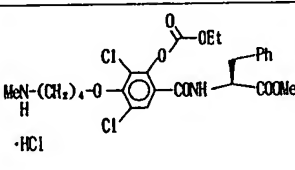
実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
115		DMSO-d ₆ 1.76-1.94(4H, m) 2.23(3H, s) 2.30(3H, s) 2.50-2.58(3H, m) 2.86-3.03(3H, m) 3.11(1H, dd, J=13.5, 6.0Hz) 3.56(3H, s) 4.02-4.12(2H, m) 4.52-4.63(1H, m) 6.98(2H, s) 7.13-7.31(5H, m) 7.41(1H, s) 8.69(1H, brs) 9.08(1H, d, J=6.0Hz)	KBr 1748 1455 1211 1057	615 (free base, MH ⁺)	C ₂₇ H ₂₇ Cl ₂ N ₂ O ₄ ·HCl 計算値 C, 58.95 H, 5.72 N, 4.30 測定値 C, 58.95 H, 5.88 N, 4.21
116		DMSO-d ₆ 1.26(3H, t, J=7.6Hz) 1.85(4H, bs) 2.56(3H, t, J=5.6Hz) 2.84-3.22(4H, m) 3.64(3H, s) 4.06(2H, bs) 4.22(2H, q, J=7.6Hz) 4.58-4.66(1H, m) 7.20-7.38(5H, m) 7.54(1H, s) 8.76(2H, brs) 9.01(1H, d, J=8.2Hz)	KBr 3423 2955 1774 1746 1669 1247 1215 1029	541 (free base, MH ⁺)	

表 6 1

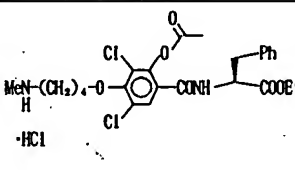
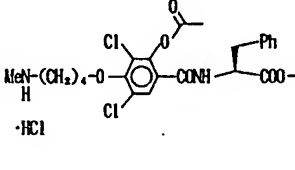
実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
117		DMSO-d ₆ 1.15(3H, t, J=6.0Hz) 1.76-1.91(4H, m) 2.17(3H, s) 2.50-2.59(3H, m) 2.90-3.07(3H, m) 3.14(1H, dd, J=6.0, 15.0Hz) 4.00-4.15(4H, m) 4.55-4.62(1H, m) 7.20-7.33(5H, m) 7.51(1H, s) 8.69(2H, brs) 8.89(1H, d, J=9.0Hz)	KBr 1646 1528 1456 1372 1190	525 (free base, MH ⁺)	C ₂₇ H ₂₇ Cl ₂ N ₂ O ₄ ·HCl 計算値 C, 53.44 H, 5.56 N, 4.99 測定値 C, 52.79 H, 5.46 N, 4.94
118		DMSO-d ₆ 0.95-1.02(3H, d, J=6.0Hz) 1.03-1.12(3H, d, J=6.0Hz) 1.78-1.92(4H, m) 2.18(3H, s) 2.51-2.59(3H, brs) 2.39-3.17(3H, m) 3.11(1H, dd, J=13.5, 6.0Hz) 4.00-4.12(2H, m) 4.48-4.60(1H, m) 4.88(1H, t, J=12.0, 6.0Hz) 7.19-7.36(5H, m) 7.52(1H, s) 8.74(2H, brs) 8.77(1H, d, J=9.0Hz)	KBr 1734 1655 1456 1373 1201	539 (free base, MH ⁺)	C ₂₇ H ₂₇ Cl ₂ N ₂ O ₄ ·HCl 計算値 C, 54.22 H, 5.78 N, 4.86 測定値 C, 54.04 H, 5.68 N, 5.01

表 6 2

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
119	 $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-$ $\cdot\text{HCl}$	DMSO-d ₆ 1.00(3H, d, J=6Hz) 1.04(3H, d, J=6Hz) 1.75-1.90(4H, m) 2.82-3.08(4H, m) 4.05-4.12(2H, m) 4.40-4.50(1H, m) 4.70-4.85(1H, m) 7.05-8.05(14H, m) 9.02(1H, d, J=7.0Hz)	KBr 3420 2980 1749 1689 1522 1452	539 (free base, MH ⁺)	C ₂₉ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₄ ·HCl 計算値 C, 57.75 H, 5.33 N, 4.49 測定値 C, 56.70 H, 5.21 N, 4.36
120	 $\text{MeNH}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-$ $\cdot\text{HCl}$	DMSO-d ₆ 1.00(3H, d, J=6Hz) 1.04(3H, d, J=6Hz) 1.80-1.93(4H, m) 2.54(3H, t, J=6Hz) 2.90-3.00(3H, m) 3.05(1H, dd, J=15.6Hz) 4.05-4.13(2H, m) 4.40-4.50(1H, m) 4.74-4.81(1H, m) 7.17-7.29(5H, m) 7.55-7.63(3H, m) 7.73-7.80(1H, m) 8.00-8.05(2H, m) 8.74(2H, brs) 9.02(1H, d, J=9Hz)	Neat 2980 1746 1668 1453	601 (free base, MH ⁺)	

138

表 6 3

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
121	 $\cdot 2\text{HCl}$	DMSO-d ₆ 1.28(3H, d, J=6.40Hz) 2.17(3H, s) 2.90-3.90(11H, m) 4.38-4.40(2H, m) 4.45-4.61(1H, m) 7.15-7.30(5H, m) 7.52(1H, s) 7.75(1H, d, J=7.0Hz) 9.50-9.80(2H, m)		537 (free base, MH ⁺)	
122	 $\cdot 2\text{HCl}$	DMSO-d ₆ 1.29(3H, d, J=6.3Hz) 2.18(1H, s) 3.02(1H, d, J=15.0, 8.5Hz) 3.16(1H, d, J=15.0, 6.0Hz) 2.90-3.80(9H, m) 3.65(3H, s) 4.31-4.48(2H, m) 4.55-4.68(1H, m) 7.18-7.37(5H, m) 7.52(1H, s) 8.92(1H, d, J=14.0Hz) 9.58(2H, brs)	KBr 3422 1742 1664 1455 1368 1188 1151	551 (free base, MH ⁺)	C ₂₉ H ₂₁ Cl ₂ N ₂ O ₄ ·2HCl 計算値 C, 49.94 H, 5.32 N, 6.72 測定値 C, 48.39 H, 5.16 N, 6.46

140

表 6 6

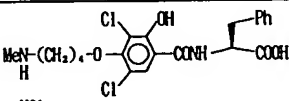
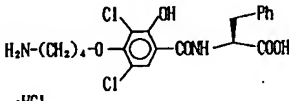
実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
126	 <chem>COc1cc(O)c(Cl)c(Cl)c1C(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)O</chem> MeN-(CH ₂) ₄ -O ·HCl	DMSO-d ₆ 1.83(4H, bs) 2.54(2H, t, J=5.6Hz) 2.95(2H, bs) 3.08-3.78(2H, m) 4.05(2H, bs) 4.62-4.72(1H, m) 7.20-7.38(5H, m) 8.21(1H, s) 8.70(2H, bs) 9.36(1H, d, J=7.7Hz) 13.47(1H, s)		455 (free base, MH ⁺)	
127	 <chem>CN(C)Oc1cc(O)c(Cl)c(Cl)c1C(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)O</chem> H ₂ N-(CH ₂) ₄ -O ·HCl	DMSO-d ₆ 1.69-1.92(4H, m) 2.79-2.96(2H, m) 3.09(1H, dd, J=15.0, 10.5Hz) 3.26(1H, dd, J=15.0, 6.6Hz) 3.96-4.11(2H, m) 4.63-4.77(1H, m) 7.13-7.35(5H, m) 7.86(3H, brs) 8.20(1H, s) 9.35(1H, d, J=9.0Hz) 12.10(1H, brs) 13.46(1H, s)	KBr 2971 1638 1585 1541 1457 1221	441 (free base, MH ⁺)	C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₄ ·HCl 計算値 C, 50.27 H, 4.85 N, 5.86 測定値 C, 50.22 H, 5.16 N, 5.47

表 6 7

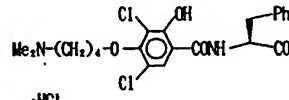
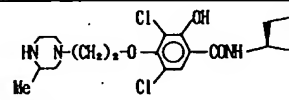
実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
128	 <chem>CN(C)Oc1cc(O)c(Cl)c(Cl)c1C(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)O</chem> Me ₂ N-(CH ₂) ₄ -O ·HCl	DMSO-d ₆ 1.70-1.90(4H, m) 2.76(6H, s) 3.10-3.40(4H, m) 4.04-4.08(2H, t, J=7Hz) 4.60-4.75(1H, m) 7.19-7.30(5H, m) 8.18(1H, s) 9.41(1H, brs)	KBr 3422 1735 1638 1584 1458	469 (free base, MH ⁺)	
129	 <chem>CN(C)Cc1cc(O)c(Cl)c(Cl)c1C(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)O</chem> HN-(CH ₂) ₄ -O ·2HCl	CD ₃ CO ₂ D 1.51(3H, s) 3.10-3.40(2H, m) 3.70-4.30(9H, m) 4.51-4.60(2H, m) 5.09-5.06(2H, m) 7.29-7.21(5H, m) 7.94(1H, s)	KBr 3418 2941 1734 1641 1457	495 (free base, MH ⁺)	C ₂₃ H ₂₇ Cl ₂ N ₃ O ₄ ·2HCl 計算値 C, 48.52 H, 5.13 N, 7.38 測定値 C, 47.55 H, 5.02 N, 6.72

表 6 8

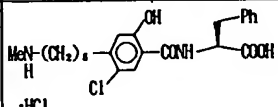
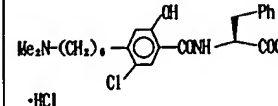
实施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
130	 <chem>CN(C)Cc1cc(O)c(cc1C(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)C(=O)O)Cl</chem> ·HCl	DMSO-d ₆ 1.28-1.38(2H, m) 1.50-1.64(4H, m) 2.50(3H, s) 2.62(2H, t, J=7.5Hz) 2.80-2.89(2H, m) 3.07(1H, dd, J=8.9, 13.9Hz) 3.20(1H, dd, J=4.8, 13.9Hz) 4.69(1H, ddd, J=4.8, 7.8, 8.9Hz) 6.89(1H, s) 7.12-7.30(5H, m) 7.94(1H, s) 8.59(2H, brs) 8.98(1H, d, J=7.8Hz) 12.05(1H, brs) 12.98(1H, brs)	KBr 3368 2940 1733 1639 1543 1485 1408 1357 1258 1203 701	419 (free base, MH ⁺)	
131	 <chem>CN(C)Cc1cc(O)c(cc1C(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)C(=O)O)Cl</chem> ·HCl	DMSO-d ₆ 1.25-1.40(2H, m) 1.50-1.70(4H, m) 2.80-2.70(8H, m) 2.94-3.40(4H, m) 4.68(1H, m) 6.90(1H, s) 7.09-7.20(5H, m) 7.95(1H, s) 8.97(1H, brs)		433 (free base, MH ⁺)	

表 6 9

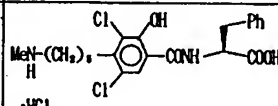
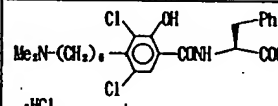
实施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
132	 <chem>CN(C)Cc1cc(O)c(cc1C(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)C(=O)O)Cl</chem> ·HCl	DMSO-d ₆ 1.32-1.64(6H, m) 2.85(4H, m) 3.12-3.34(2H, m) 3.57(3H, s) 4.68-4.72(1H, m) 7.16-7.30(5H, m) 8.13(1H, s) 8.65(2H, brs) 9.38(1H, d, J=7.4Hz) 13.14(1H, brs)		453 (free base, MH ⁺)	
133	 <chem>CN(C)Cc1cc(O)c(cc1C(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)C(=O)O)Cl</chem> ·HCl	DMSO-d ₆ 1.35(2H, m) 1.45-1.6(4H, m) 2.59(6H, s) 2.75(2H, m) 2.83(2H, m) 2.96(1H, dd, J=9, 14Hz) 3.13(1H, dd, J=5, 14Hz) 4.62(1H, dd, J=5, 8Hz) 7.15-7.2(2H, m) 7.2-7.3(4H, m) 7.60(1H, s)		467 (free base, MH ⁺)	

表 7 0

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
134		DMSO-d ₆ 2.79(3H, s) 3.04-4.10(12H, m) 4.33(2H, brs) 4.70(1H, m) 7.17-7.30(5H, m) 8.21(1H, s) 9.36(1H, d, J=8Hz) 13.47(1H, brs)		496 (free base, MH ⁺)	
135		DMSO-d ₆ 1.36(2H, m) 1.69(2H, dd, J=6.3, 12.6Hz) 1.75-2.0(3H, m) 2.67(3H, s) 2.87(2H, m) 2.95(1H, dd, J=8.4, 14.5Hz) 3.11(1H, dd, J=5.4, 14.1Hz) 3.93(2H, t, J=6.3Hz) 4.64(1H, dd, J=5.7, 7.5Hz) 7.17-7.29(5H, m) 7.59(1H, s) 11.72(1H, brs)		495 (free base, MH ⁺)	

表 7 1

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
136		DMSO-d ₆ 1.41-1.69(4H, m) 2.50-2.57(3H, m) 2.63-2.92(2H, m) 3.11(1H, dd, J=13.5, 9.0Hz) 3.21(1H, dd, J=13.5, 6.6Hz) 3.48-3.59(2H, m) 3.05(3H, s) 4.67-4.79(1H, m) 5.63(1H, brs) 7.17-7.34(5H, m) 8.02(1H, s) 8.57(2H, brs) 9.18(1H, d, J=9.0Hz) 13.43(1H, s)		468 (free base, MH ⁺)	
137		DMSO-d ₆ 1.29-1.84(8H, m) 2.69(3H, s) 2.88-3.36(6H, m) 3.73(3H, s) 4.82-4.96(1H, m) 6.93(1H, d, J=8.5Hz) 7.18-7.34(6H, m) 7.93(1H, t, J=4.2Hz)	KBr 3422 2939 1741 1638 1542	428 (free base, MH ⁺)	

表 7 2

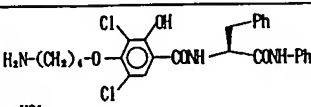
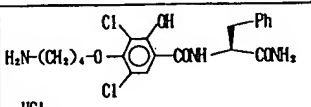
実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
138	 <chem>NCCNCCOC1C(O)C(Cl)C(Cl)C1C(=O)N[C@@H](c1ccccc1)C(=O)Nc2ccccc2</chem>	DMSO-d ₆ 1.83(4H, bs) 2.82-2.94(2H, m) 3.16-3.32(2H, m) 4.02-4.06(2H, m) 4.88-5.02(1H, m) 7.06-7.42(8H, m) 7.62(2H, d, J=8.1Hz) 7.86(2H, bs) 8.32(1H, s) 10.38(1H, s)	KBr 3412 2954 1638 1599 1542 1445 1066	516 (free base, MH ⁺)	
139	 <chem>NCCNCCOC1C(O)C(Cl)C(Cl)C1C(=O)N[C@@H](c1ccccc1)C(=O)N</chem>	DMSO-d ₆ 1.74-1.87(4H, m) 2.83-2.92(2H, m) 2.95-3.03(1H, m) 3.14-3.22(1H, m) 3.89-4.06(2H, m) 4.65-4.74(1H, m) 7.14-7.34(6H, m) 7.68-7.81(4H, m) 8.23(1H, s) 9.19-9.21(1H, m) 13.56(1H, s)	KBr 2955 1677 1458 1413 1352 1261 1203 1138	440 (free base, MH ⁺)	C ₂₄ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₄ ·HCl 計算値 C, 50.38 H, 5.07 N, 8.81 測定値 C, 47.87 H, 4.6 N, 7.31

表 7 3

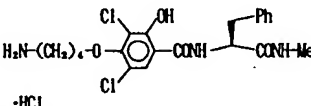
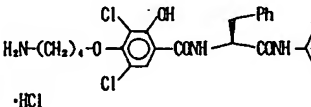
実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
140	 <chem>NCCNCCOC1C(O)C(Cl)C(Cl)C1C(=O)N[C@@H](c1ccccc1)C(=O)N</chem>	DMSO-d ₆ 1.80-1.84(4H, m) 2.62(3H, d, J=4.5Hz) 2.85-2.89(2H, m) 3.00(1H, dd, J=13.7, 10.8Hz) 3.16(1H, dd, J=13.7, 4.2Hz) 4.00-4.16(2H, m) 4.66-4.73(1H, m) 7.13-7.32(5H, m) 7.82-7.97(3H, m) 8.20(1H, q, J=4.5Hz) 8.27(1H, s) 9.31(1H, d, J=8.2Hz) 13.56(1H, s)	KBr 3422 2940 1641 1584 1458 1412 1348 1228	454 (free base, MH ⁺)	C ₂₁ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₄ ·HCl 計算値 C, 51.39 H, 5.34 N, 8.56 測定値 C, 50.03 H, 5.38 N, 8.15
141	 <chem>NCCNCCOC1C(O)C(Cl)C(Cl)C1C(=O)N[C@@H](c1ccccc1)C(=O)Nc2ccc(F)cc2</chem>	DMSO-d ₆ 1.78-1.86(4H, m) 2.78-2.94(2H, m) 3.18-3.78(2H, m) 4.02-4.10(2H, m) 4.86-4.96(1H, m) 7.12-7.42(8H, m) 7.60-7.66(2H, m) 7.32(2H, bs) 8.32(1H, s) 9.42(1H, d, J=8.8Hz) 10.44(1H, s)	KBr 2954 1670 1639 1542 1508 1217 1065	534 (free base, MH ⁺)	

表 7 4

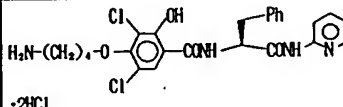
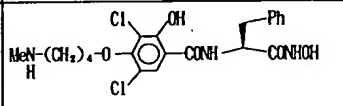
実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
142	 $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-$ $\cdot 2\text{HCl}$	DMSO-d ₆ 1.73-1.88(4H, m) 2.79-2.92(2H, m) 3.08-3.30(2H, m) 4.01-4.07(2H, m) 5.02-5.32(1H, m) 7.17-7.21(2H, m) 7.26-7.31(2H, m) 7.45-7.47(2H, m) 7.84-8.08(5H, m) 8.30(1H, s) 8.37(1H, d, J=6.0Hz) 9.40(1H, d, J=9.0Hz) 11.24(1H, s) 13.42(1H, s)	KBr 3423 2957 1643 1572 1541 1439 1337 1260 1228	517 (free base, MH ⁺)	C ₂₅ H ₂₁ Cl ₂ N ₄ O ₄ ·HCl 計算値 C, 50.87 H, 4.78 N, 9.49 測定値 C, 49.81 H, 5.14 N, 9.27
143	 $\text{MeN}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-$ H	DMSO-d ₆ 1.70-1.90(4H, m) 2.58(3H, s) 2.75-3.00(4H, m) 3.88-3.98(2H, m) 4.56-4.59(1H, m) 7.16-7.33(5H, m) 7.55(1H, s) 8.78(1H, m)	KBr 3422 1624 1570 1542 1431	470 (MH ⁺)	

表 7 5

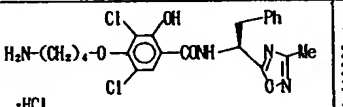
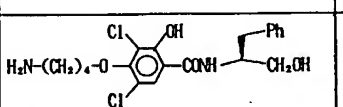
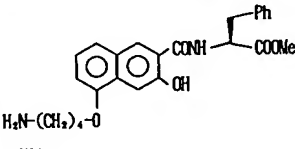
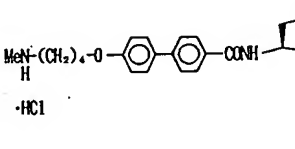
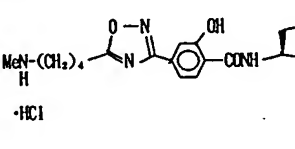
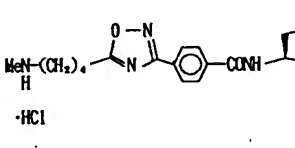
実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
144	 $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-$ $\cdot \text{HCl}$	DMSO-d ₆ 1.80-1.86(4H, m) 2.35(3H, s) 2.84-2.90(2H, m) 3.34-3.47(2H, m) 4.00-4.06(2H, m) 5.56-5.64(1H, m) 7.19-7.34(5H, m) 7.96(3H, brs) 8.22(1H, s) 9.86(1H, d, J=9Hz) 13.19(1H, brs)	KBr 3421 2935 1638 1588 1542 1457	479 (free base, MH ⁺)	
145	 $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-$ $\cdot \text{HCl}$	DMSO-d ₆ 1.70-1.92(4H, m) 2.73-3.01(4H, m) 3.42-3.58(2H, m) 3.95-4.11(3H, m) 4.13-4.32(1H, m) 4.97(1H, brs) 7.09-7.33(5H, m) 7.91(3H, brs) 8.25(1H, s) 8.92(1H, d, J=9.0Hz) 13.98(1H, s)	KBr 3421 2950 1637 1583 1458	427 (free base, MH ⁺)	C ₂₅ H ₂₁ Cl ₂ N ₄ O ₄ ·HCl 計算値 C, 51.80 H, 5.43 N, 6.04 測定値 C, 50.96 H, 5.46 N, 5.65

表 7 6

例	化 合 物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
146	 <p>$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}$ ·HCl</p>	DMSO-d ₆ 1.58-1.82(4H, m) 2.68-2.84(2H, m) 3.02-3.26(2H, m) 3.67(3H, s) 4.12-4.20(2H, m) 4.82-4.88(1H, m) 6.92(1H, d, J=9.0Hz) 7.16-7.40(8H, m) 7.54(1H, s) 7.81(2H, br) 8.21(1H, s) 8.62(1H, d, J=7.2Hz) 10.21(1H, s)	KBr 3386 2952 1741 1647 1618 1527 1227 1188	437 (free base, MH ⁺)	
147	 <p>$\text{MeN}^+(\text{CH}_2)_4-\text{O}$ H ·HCl</p>	DMSO-d ₆ 1.20(3H, t, J=5.4Hz) 1.82-1.85(4H, m) 2.58-2.62(3H, m) 2.96-3.04(2H, m) 3.15-3.26(2H, m) 4.11(2H, t, J=4.3Hz) 4.16(2H, q, J=5.4Hz) 4.69-4.75(1H, m) 7.10(2H, d, J=6.6Hz) 7.24-7.28(1H, m) 7.32-7.38(4H, m) 7.73(2H, d, J=6.6Hz) 7.77(2H, d, J=6.3Hz) 7.94(2H, d, J=6.3Hz) 8.72-8.83(2H, m) 8.88(1H, d, J=5.8Hz)	KBr 3332 2938 2723 1750 1630 1605 1535 1495 1204 1183	475 (free base, MH ⁺)	

1 5 3

表 7 7

実施例	化 合 物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
148	 <p>$\text{MeN}^+(\text{CH}_2)_4-\text{O}$ H ·HCl</p>	DMSO-d ₆ 1.16(3H, t, J=7Hz) 1.65-1.92(4H, m) 2.53(3H, s) 2.93(2H, t, J=6Hz) 3.07(2H, t, J=6Hz) 3.12-3.25(2H, m) 4.12(2H, t, J=7Hz) 7.19-7.33(5H, m) 7.54(1H, dd, J=3.9Hz) 7.59(1H, d, J=9Hz) 8.68(2H, brs) 9.08(1H, d, J=9Hz) 12.08(1H, brs)	KBr 3343 2936 1741 1638 1550	467 (free base, MH ⁺)	
149	 <p>$\text{MeN}^+(\text{CH}_2)_4-\text{O}$ H ·HCl</p>	DMSO-d ₆ 1.14(3H, t, J=6.8Hz) 1.66-1.82(4H, m) 2.42-2.58(6H, m) 2.84-3.22(6H, m) 4.09(2H, q, J=6.8Hz) 4.64-4.68(1H, m) 7.18-7.34(5H, m) 7.98(2H, d, J=8.6Hz) 8.08(2H, d, J=8.6Hz) 8.68(1H, br) 9.04(1H, d, J=7.2Hz)	KBr 3423 2938 1735 1617 1560 1211	451 (free base, MH ⁺)	

1 5 4

表 7 8

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析(%)
150	<p>MeN-(CH₂)₄-N=O H -HCl</p>	DMSO-d ₆ 1.70-1.88(4H, m) 2.53(3H, s) 2.90-3.70(6H, m) 4.76(1H, m) 7.20-7.28(5H, m) 7.55-7.56(2H, m) 8.04(1H, d, J=6.0Hz) 8.62(2H, m) 9.03(1H, d, J=6.0Hz) 12.12(1H, s) 13.01(H, brs)	KBr 1735 1623 1545 1224	439 (free base, NH ⁺)	
151	<p>MeN-(CH₂)₄-N=O H -HCl</p>	DMSO-d ₆ 1.69-1.88(4H, m) 2.34(3H, s) 2.53(3H, s) 2.89-3.80(6H, m) 5.62(1H, m) 7.20-7.32(5H, m) 7.52(1H, d, J=6Hz) 7.55(1H, s) 7.59(1H, d, J=6Hz) 8.69(2H, brs) 9.40(1H, d, J=6.0Hz) 12.06(1H, s)	KBr 1654 1542 1437 1231	477 (free base, NH ⁺)	

表 7 9

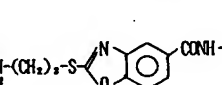
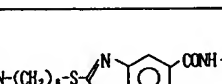
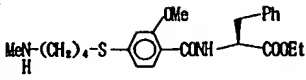
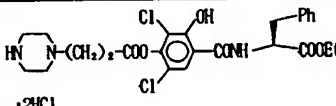
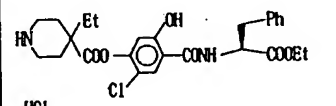
実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
152	 MeN-(CH ₂) ₃ -S- H ·HCl	DMSO-d ₆ 1. 15(3H, t, J=15Hz) 2. 18(2H, m) 3. 57(3H, m) 4. 90-3. 50(6H, m) 5. 12(2H, q, J=15Hz) 6. 60(1H, m) 7. 21-7. 34(5H, m) 7. 73(1H, d, J=9Hz) 7. 82(1H, d, J=9Hz) 8. 09(1H, s) 8. 80(2H, brs) 8. 91(1H, d, J=6Hz)		442 (free base, M ⁺)	
153	 MeN-(CH ₂) ₃ -S- H ·HCl	DMSO-d ₆ 1. 11-1. 83(11H, m) 2. 52(3H, m) 2. 83-3. 57(6H, m) 4. 10(2H, q, J=18Hz) 4. 65(1H, m) 7. 20-7. 83(7H, m) 8. 12(1H, s) 8. 94(3H, m)	KBr 1738 1643 1497 1469	484 (free base, M ⁺)	

表 8 0

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
154	 <chem>COc1cccc(cc1C(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)C(=O)OCC)SN(C)CC</chem> -HCl	¹³ C-CDCl ₃ 1.24(3H, t, J=7.3Hz) 1.70-1.83(2H, m) 1.97-2.08(2H, m) 2.65(3H, s) 2.92-3.02(4H, m) 3.21(2H, d, J=5.8Hz) 3.80(3H, s) 4.18(2H, q, J=7.3Hz) 5.03(1H, q, J=5.8Hz) 6.83(1H, d, J=1.3Hz) 6.93(1H, dd, J=8.2, 1.3Hz) 7.15-7.28(5H, m) 8.08(1H, d, J=8.2Hz) 8.27(1H, d, J=7.3Hz) 9.56(2H, brs)		445 (free base, MH ⁺)	

1 5 7

表 8 1

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
155	 <chem>CCOC(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)c2cc(O)c(Cl)c(Cl)c2C(=O)NCCCCN</chem> ·2HCl	DMSO-d ₆ 1.14(3H, t, J=7Hz) 3.08-3.60(14H, m) 4.12(2H, q, J=7Hz) 7.15-7.32(5H, m) 8.31(1H, s) 9.58(1H, d, J=9Hz) 9.59(2H, brs)	KBr 3436 1774 1638 1459	538 (free base, MH ⁺)	
156	 <chem>CCOC(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)c2cc(O)c(Cl)c(c2)C(=O)NCCCCN</chem> ·HCl	DMSO-d ₆ 0.93(3H, t, J=6.0Hz) 1.17(3H, t, J=6.0Hz) 1.66-1.92(4H, m) 2.22-2.34(2H, m) 2.78-3.36(6H, m) 4.11(2H, q, J=6.0Hz) 4.70-4.78(1H, m) 6.98(1H, s) 7.24-7.32(5H, m) 8.11(1H, s) 8.89(1H, brs) 9.08(1H, d, J=7.2Hz) 12.37(1H, s)	KBr 3342 2972 1738 1651 1262 1182	503 (free base, MH ⁺)	

1 5 8

表 8 2

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
157		CDCl ₃ 2.20-2.34(2H, m) 2.71(3H, s) 2.77(2H, t, J=5Hz) 3.11(2H, brs) 3.23(2H, ddd, J=13, 8, 5Hz) 3.77(3H, s) 5.01(1H, ddd, J=8, 8, 5Hz) 6.60(1H, dd, J=9, 2Hz) 6.73(1H, d, J=2Hz) 6.97(1H, d, J=8Hz) 7.13(2H, dd, J=8, 2Hz) 7.24-7.32(3H, m) 7.37(1H, d, J=9Hz) 9.51(2H, brs) 12.12(1H, s)		415 (free base, MH ⁺)	
158		CDCl ₃ 2.20-2.40(2H, m) 2.71-2.85(4H, m) 3.05-3.25(4H, m) 3.77(1H, s) 4.9(1H, q, J=7.2Hz) 6.86(1H, s) 7.14-7.30(6H, m) 7.67(1H, s) 9.43(2H, brs) 11.91(1H, s)		493 (free base, MH ⁺)	

次に本発明化合物を薬利として用いる場合の製剤例を示す。

製剤例 1 (錠剤の製造例)

- (1) 実施例 18 の化合物 10 g
- (2) 乳糖 50 g
- (3) トウモロコシデンプン 15 g
- (4) カルボキシメチルセルロースナトリウム 44 g
- (5) ステアリン酸マグネシウム 1 g

(1), (2), (3) の全量及び(4) の30gを水で練合し、真空乾燥後製粒を行った。この製粒末に14gの(4) 及び1gの(5) を混合し、打錠機で錠剤とすることにより、1錠あたり10mgを含有する錠剤1000個を製造した。

製剤例 2 (注射剤の製造例)

マニトール5gを注射用水100mlに溶かした水溶液に実施例18の化合物100mgを溶解し、0.22μmのフィルターで濾過滅菌後、滅菌済のアンズルに1mlづつ充填することにより、1アンズルあたり1mgを含有する注射剤を得た。

次に、本発明化合物の炎症性サイトカイン産生抑制作用、LPS誘発敗血症に対する抑制作用及びLPS/D-ガラクトサミン誘発肝炎モデルに対する抑制作用について行った試験結果を示す。

試験例 1 : 炎症性サイトカイン産生抑制作用

ヘパリン採血したヒト末梢血をFicol-Paque (15ml) に30mlのせ、400℃で40分間室温で遠心し、得られた単球面分層を集め、E-MEM培地で3回洗浄した。最終的に細胞を、0.5×10⁵個/800μlの濃度に、5%フコジニウム(2-メルカプトエタノール)を含むRPMI-1640培地に調整し、24穴プレートに800μlずつを込んだ。検体100μlを加え、1時間後リポ多糖体(LPS: Lipopolysaccharide) (100μg/ml) を100μl添加した。LPS刺激20時間後の上清を採取し、各種サイトカイン量をELISAキットにて測定した。なお各々の濃度におけるサイトカイン量をア

ロットすることにより、50%阻害に必要な検体の濃度（IC₅₀）を求めた。結果を表83～88に示す。

表 8 3

	IC ₅₀ (μM)		
	IL-1β	TNF	IL-8
実施例 1	0.002	0.008	0.009
実施例 2	-	-	0.01
実施例 3	>30	14	>80
実施例 4	3	2	2
実施例 5	75	6	6
実施例 6	14	6	14
実施例 7	-	-	8
実施例 9	-	-	<0.3
実施例 10	-	-	0.6
実施例 11	-	-	0.4
実施例 14	-	-	1
実施例 15	-	-	1
実施例 16	-	-	0.03
実施例 18	-	-	<0.01
実施例 19	-	-	<0.01
実施例 20	-	-	29
実施例 21	-	-	<0.01
実施例 22	-	-	<0.01
実施例 24	-	-	0.02
実施例 25	-	-	0.01
実施例 26	-	-	0.009

表 8 4

	IC ₅₀ (μM)		
	IL-1β	TNF	IL-8
実施例 27	-	-	<0.01
実施例 28	-	-	<0.01
実施例 29	-	-	<0.01
実施例 30	-	-	0.6
実施例 31	-	-	<0.01
実施例 32	-	-	0.5
実施例 34	-	-	2
実施例 36	-	-	0.06
実施例 37	-	-	0.3
実施例 38	-	-	0.02
実施例 40	-	-	0.01
実施例 41	-	-	<0.01
実施例 42	-	-	0.1
実施例 43	-	-	0.03
実施例 44	-	-	<0.01
実施例 45	0.0008	0.004	0.004
実施例 46	-	-	<0.01
実施例 47	-	-	3
実施例 48	-	-	0.2
実施例 49	-	-	0.02
実施例 50	-	-	28

表 8 5

	IC ₅₀ (μM)		
	IL-1β	TNF	IL-8
実施例 5 1	-	-	7
実施例 5 2	-	-	<0.01
実施例 5 3	-	-	<0.01
実施例 5 4	-	-	<0.01
実施例 5 5	-	-	<0.01
実施例 5 6	-	-	4
実施例 5 7	-	-	0.05
実施例 5 8	-	-	0.02
実施例 6 0	-	-	0.03
実施例 6 3	-	-	0.1
実施例 6 4	-	-	0.05
実施例 6 7	-	-	0.05
実施例 6 8	-	-	0.001
実施例 6 9	-	-	<0.001
実施例 7 0	-	-	0.006
実施例 7 1	-	-	0.04
実施例 7 2	-	-	0.1
実施例 7 3	-	-	<0.01
実施例 7 4	-	-	0.07
実施例 7 5	-	-	0.04
実施例 7 6	-	-	0.3

1 6 3

表 8 6

	IC ₅₀ (μM)		
	IL-1β	TNF	IL-8
実施例 7 7	-	-	3
実施例 8 0	-	-	3
実施例 8 1	-	-	4
実施例 8 2	-	-	0.02
実施例 8 3	-	-	0.09
実施例 8 4	-	-	0.03
実施例 8 5	-	-	0.07
実施例 8 6	-	-	<0.001
実施例 8 7	-	-	0.2
実施例 8 8	-	-	3
実施例 8 9	-	-	0.6
実施例 9 0	-	-	0.6
実施例 9 1	-	-	0.001
実施例 9 2	-	-	0.03
実施例 9 4	-	-	1
実施例 9 5	-	-	0.09
実施例 9 6	-	-	0.003
実施例 9 8	-	-	0.001
実施例 9 9	-	-	0.001
実施例 1 0 0	-	-	0.001
実施例 1 0 1	-	-	0.003

1 6 4

表 8 7

	I C ₅₀ (μM)		
	IL-1β	TNF	IL-8
実施例 1 0 2	-	-	0.002
実施例 1 0 3	-	-	0.7
実施例 1 0 4	-	-	0.7
実施例 1 0 5	0.001	0.004	0.005
実施例 1 0 6	-	-	<0.01
実施例 1 1 0	-	-	<0.01
実施例 1 1 1	-	-	<0.01
実施例 1 1 7	-	-	<0.01
実施例 1 2 2	-	-	<0.01
実施例 1 2 5	-	-	0.01
実施例 1 2 6	-	-	0.8
実施例 1 2 7	-	-	0.2
実施例 1 2 8	-	-	0.2
実施例 1 2 9	-	-	2
実施例 1 3 2	-	-	0.07
実施例 1 3 3	-	-	0.2
実施例 1 3 4	-	-	0.2
実施例 1 3 6	-	-	0.2
実施例 1 3 7	-	-	2
実施例 1 3 8	-	-	1
実施例 1 3 9	-	-	4

表 8 8

	I C ₅₀ (μM)		
	IL-1β	TNF	IL-8
実施例 1 4 0	-	-	13
実施例 1 4 1	-	-	3
実施例 1 4 2	-	-	0.4
実施例 1 4 3	-	-	3
実施例 1 4 4	-	-	29
実施例 1 4 6	-	-	5
実施例 1 4 7	-	-	2
実施例 1 4 8	-	-	4
実施例 1 4 9	-	-	3
実施例 1 5 2	-	-	7
実施例 1 5 3	-	-	1
実施例 1 5 5	-	-	0.2
実施例 1 5 6	-	-	2

試験例 2 : L P S 誘発腫膜炎に対する抑制作用

雄性 B a l b / c マウスの腹腔に 0 . 5 % C M C (カルボキシメチルセルロー
ス) を含んだ生理食塩水で調製した L P S (3 0 μ g / m l , 1 m l) を注入し、
腫膜炎を惹起させた。1 時間後に炭酸ガスで屠殺、腹腔液中の T N F α 量を E L
I S A キットにて測定した。

検体は L P S 投与 6 0 分前に 5 0 m g / k g 尾静脈内投与しておき、その抑制
程度を検討した。なお、検体の抑制作用は対照群に対する抑制率にて示した。

抑制率 (%) = 1 0 0 - (検体処理群の T N F 量 / 対照群の T N F 量) × 1 0 0

結果を表 8 9 に示す。

表中、* * は対照群との有意差 $p < 0 . 0 1$ を示す。

表 8 9

	抑制率 (%)
実施例 1	6.4**
実施例 4	3.8**
実施例 8	2.1
実施例 19	3.2**
実施例 51	3.8**
実施例 52	3.1**
実施例 148	1.9
実施例 155	2.8**

試験例 3 : LPS/D-ガラクトサミン誘発肝炎モデルに対する抑制作用
雄性 C57BL/6 マウスに LPS (5 µg/kg) /D-ガラクトサミン (50.0 mg/kg) 生理食塩水溶液を腹腔内投与し、肝炎を発症させた。LPS /D-ガラクトサミン生理食塩水溶液投与 6 時間後に、マウス眼窩静脈より血液を採取した。血液より血漿を分離し、生化学分析装置にて血中の ALT 値を測定した。検体は、LPS/D-ガラクトサミン生理食塩水溶液投与 10 分前に尾静脈内投与しておき、その抑制程度を検討した。なお、検体の抑制作用は対照群に対する抑制率にて示した。

抑制率 (%) = 100 - (検体処理群の ALT 量 / 対照群の ALT 量) × 100
結果を表 90 ~ 91 に示す。

表 9 0

	用量 (mg/kg)	抑制率 (%)
実施例 1	5	8.8
	10	7.8
実施例 2	10	6.5
実施例 4	10	4.2
実施例 10	10	7.7
実施例 18	10	8.6
実施例 22	10	5.1
実施例 24	10	6.3
実施例 27	10	6.7
実施例 31	5	8.7
実施例 32	10	7.8
実施例 36	10	4.7
実施例 37	10	8.0

表 9 1

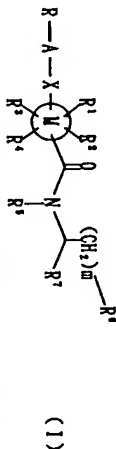
	用量 (mg/kg)	抑制率 (%)
実施例 4 0	1 0	4 9
実施例 4 5	1 0	3 0
実施例 4 6	1 0	5 7
実施例 5 0	1 0	1 5
実施例 5 4	5	7 4
実施例 6 0	1 0	4 2
実施例 6 1	1 0	8
実施例 1 0 5	1 0	4 0
実施例 1 1 7	1 0	5 4
実施例 1 2 3	1 0	4 1
実施例 1 2 6	1 0	2 7
実施例 1 2 7	5	8 2
実施例 1 3 8	5	2 2

上記結果より、本発明化合物は、炎症性サイトカイン産生抑制作用を有し、慢性関節リウマチ等のリウマチ性疾患、痛風による関節炎、全身性エリトマトーデス、乾癬・圓粒症・アトピー性皮膚炎等の皮膚疾患、気管支喘息・気管支炎・ARDS・びまん性間質性肺炎等の呼吸器疾患、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）、激症肝炎を含む急性・慢性肝炎、慢性糸球体腎炎、腎盂腎炎、ペーチェット病・Vogt-小柳・原田病等に伴うぶどう膜炎、地中海熱（多発性葉膜炎）、心筋梗塞等の虚血疾患、敗血症に伴う全身循環不全や多臓器不全等に代表される好中球の浸潤を伴う非感染性、感染性疾患等の予防又は治療に有用であることがわかる。

また、IL-6、GM-CSF等の炎症性サイトカインについても試験を行った結果、これらの炎症性サイトカインも抑制することが確認された。

請求の範囲

1. 一般式 (1) :



(式中、RはR₁、R₂で置換されたアルコキシ基；R₃で置換されたアルキルチオ基；R₄で置換されたアルキルアミノ基；置換されていてもよい置換含有非芳香族置換基；又は水酸基（ここで、R₅はアミノ基、グアニジノ基、アミノジノ基、カルバモイル基、ウレイド基、チオウレイド基、ヒドラジノ基、ヒドラジノカルボニル基又はイミノ基（これらの基は、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよい）である）を返し、Aは置換されていてもよく、かつ環中に1以上の二重結合又は三重結合を有していてもよい直鎖又は分岐状のアルキレン基；又は単結合を返し、Xは酸素原子；硫黄原子；-NR¹-；-SO₂-；-SO₂-；-CR¹R²-；-C≡C-；-C≡C-；-CO-；-COO-；-OOC-；-NR¹CO-；-CONR¹-；-NR¹SO₂-；-SO₂NR¹-；-CS-；-COS-；-O-CO-O-；-NR¹-COO-；-OOC-NR¹-；-NH-CO-NH-；-NH-CS-NH-；-NH-C(=NH)-NH-；置換原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する2価の芳香族置換基；又はシクロアルキレン基（ここで、R⁶は水素原子；アルキル基；シクロアルキル基；アリール基；アラルキル基；シクロアルキル基；R⁷、R⁸は同一又は異なって、水素原子；アルキル基；シクロアルキル基；アリール基；又はアラルキル基を示す）を返し、Mはアリールレン基；シクロアルキレン基；又は置換原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有し、かつ縮合環を形成してもよい2価の置換基を返し、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は同一又は異なって、水素原子；水酸基；ハロゲン原子；水酸基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されているともよいアルキル基；アルコキシ基；メルカプト基；アルキルチオ基；アルキル基、アリール基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されているともよいアミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基；アルコキシカルボニル基；アリールオキシカルボニル基；アシル基；又は $-O-CO-R^{11}$ （ここで、 R^{11} はアミノ基、アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシ基、アラルキルオキシカルボニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アシル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されているともよいアルキル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基又はアシル基で置換されているともよい）；置換されているともよいシクロアルキル基；置換されているともよいアリール基；置換されているともよいシクロアルキル基；置換されているともよいアリールオキシ基；置換されているともよいアラルキルオキシ基；置換されているともよいアルキルチオ基；又は置換されているともよいアリールチオ基を示す）を表し、

R^5 は水素原子；ハロゲン原子で置換されているともよいアルキル基；置換されているともよいアラルキル基；又はアミノ保護基を表し、

m は 0 又は 1 から選ばれる整数を表し、

R^6 は置換されているともよいアリール基；置換されているともよいシクロアルキル基；置換されているともよい低級アルキル基；置換されているともよい低級アルコキシ基；置換されているともよい低級アルキルチオ基；低級アルキル基、アリール基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されているともよいアミノ基；又は置換されているともよく、かつ窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる 1 個以上のヘテロ原子を有する置換基を表し、

R^7 は水素原子；置換されているともよいアルキル基；置換されているともよいアリール基；置換されているともよく、かつ窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ば

れる 1 個以上のヘテロ原子を有する芳香族置換基；又は $-CO(Y)$ 、 R^{12} （ここで、 Y は酸素原子；硫黄原子； $-NR^{12a}$ ；又は $-NR^{12a}-SO_2-(R^{12b})$ は水素原子；アルキル基；アラルキル基；水酸基；アルコキシ基；アリール基；又はアミノ保護基を示す）を、

p は 0 又は 1 を、

R^{12a} は水素原子；水酸基、アルコキシ基、アルコキシアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、カルボキシル基、窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる 1 個以上のヘテロ原子を有する置換基又はアミノ基から選ばれる置換基で置換されているともよいアルキル基（ここで、アミノ基はアルキル基、アリール基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されているともよい）；置換されているともよいアルケニル基；置換されているともよいアルキニル基；置換されているともよいシクロアルキル基；置換されているともよいアリール基；置換されているともよいアラルキル基；置換されているともよく、かつ窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる 1 個以上のヘテロ原子を有する置換基；アダベンチル基；又はシクロアルキリデンアミノ基を示す）を表す）で表されるアミド化合物又はその薬学的に許容される鹽付加塩。

2. 一般式 (1) において R 、 A 、 X 、 M 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m 、 R^6 又は R^7 から選ばれる少なくとも 1 つの記号が、下記定義を満足するものであることを特徴とする請求の範囲第 1 項記載のアミド化合物又は薬学的に許容される鹽付加塩。

R は R_{01} 、 R_{02} で置換されたアルコキシ基； R_{01} で置換されたアルキルチオ基； R_{02} で置換されたアルキルアミノ基；又は低級アルキル基又はアミノ保護基で置換されているともよい窒素含有非芳香族置換基（ここで、 R_{01} はアミノ基、グアニジノ基、アミノ基、カルバモイル基、ウレイド基、チオウレイド基、ヒドラジノ基、ヒドラジノカルボニル基又はイミノ基（これらの基は、低級アルキル基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されているともよい）で

ある)を示す。

Aは鎖中に1以上の二重結合又は三重結合を有していてもよい直鎖又は分岐状のアルキレン基;又は単結合を示す。

Xは酸素原子;硫黄原子; $-NR''-$; $-SO-$; $-SO_2-$;
 $-CR'R''-$; $-C\equiv C-$; $-C=C-$; $-CO-$; $-COO-$; $-OOC-$;
 $-NR''CO-$; $-CONR''-$; $-NR''SO_2-$; $-SO_2NR''-$;
 $-CS-$; $-COS-$; $-O-CO-O-$; $-NR''-COO-$;
 $-OOC-NR''-$; $-NH-CO-NH-$; $-NH-CS-NH-$;
 $-NH-C(=NH)-NH-$; 窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する2価の芳香族置換基;又はシクロアルキレン基(ここで、 R'' は酸素原子;低級アルキル基;アラルキル基;又はアミノ保護基を、 R'' 、 R'' は同一又は異なっており、酸素原子;低級アルキル基;又はアラルキル基を示す)を示す。

Mはアリーレン基;シクロアルキレン基;又は窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有し、かつ縮合環を形成してもよい2価の置換基を示す。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は同一又は異なっており、酸素原子;水酸基;ハロゲン原子;水酸基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基;低級アルコキシ基;メルカプト基;低級アルキルチオ基;低級アルキル基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基;ニトロ基;シアノ基;カルボキシル基;低級アルコキシカルボニル基;アリアルコキシカルボニル基;アシル基;又は $-O-CO-R^{11'}$ (ここで、 $R^{11'}$ はアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、アラルキルオキシ基、アラルキルオキシカルボニル基、アシル基、低級アルコキシ基又はカルボキシル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基(ここで、アミノ基は低級アルキル基で置換されていてもよい);低級アルコキシ基;低級アルキル基、カルボキシル基又はベンジルオキ

シカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアリアル基;又は置換されていてもよいシクロアルキル基を示す。

R^1 は酸素原子;ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基;置換されていてもよいアラルキル基;又はアミノ保護基を示す。

mは0又は1〜6から選ばれる整数を示す。

R^1 はアリアル基;シクロアルキル基;又は窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する置換基(ここで、アリアル基、シクロアルキル基及び窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する置換基は、低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、カルボキシル基又は低級アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい)を示す。

R^1 は酸素原子;水酸基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基又はアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基;低級アルキル基で置換されていてもよく、かつ窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する芳香族置換基;又は $-CO(Y')$ 、 $R^{11'}$ (ここで、 Y' は酸素原子;硫黄原子; $-NR^{11'}$;又は $-NR^{11'}-SO_2-$ ($R^{11'}$ は酸素原子;低級アルキル基;アラルキル基;水酸基;低級アルコキシ基;又はアミノ保護基を示す)を、pは0又は1を、 $R^{11'}$ は酸素原子;水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、カルボキシル基、窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する置換基又はアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基(ここで、アミノ基は低級アルキル基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよい);低級アルキル基、カルボキシル基、水酸基又は低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアリアル基;アラルキル基;低級アルキル基、ハロゲン原子、アミノ

基、カルボキシル基、水酸基又は低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよく、かつ置換原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する置換基；アザマンチル基；又はシクロアルキリデンアミノ基を示す。

3. 一般式(1)においてR、A、X、M、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、m、R⁷又はR⁸から選ばれる少なくとも1つの記号が、下記定義を満足するものであることを特徴とする請求の範囲第1項記載のアミド化合物又は薬学的に許容される鹽付加塩。

RはR₀；R₀で置換されたアルコキシ基；又は低級アルキル基又はアミノ保護基で置換されていてもよい置換含有非芳香族置換基（ここで、R₀はアミノ基、グアニジノ基、アミノ基又はカルバモイル基（これらの基は、低級アルキル基又はアミノ保護基で置換されていてもよい）である）を示す。

Aは直鎖のアルキレン基；又は単結合を示す。

Xは酸素原子；硫黄原子；-NR⁹；-；-CR¹⁰；R¹⁰；-；-COO-；-OOC-；-NR⁹；CO-；-CONR⁹；-；-NR⁹；SO₂；-；-SO₂；NR⁹；-；又は置換原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する2価の芳香族置換基（ここで、R⁹は水素原子；低級アルキル基；又はアミノ保護基を、R⁹、R¹⁰は同一又は異なって、水素原子；又は低級アルキル基を示す）を示す。

Mはアリール基；又は置換原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有し、かつ縮合環を形成してもよい2価の置換基を示す。

R¹、R²、R³、R⁴は同一又は異なって、水素原子；水酸基；ハロゲン原子；水酸基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基；低級アルコキシ基；又は-O-CO-R¹¹（ここで、R¹¹はアミノ基、アシルオキシ基又はアラルキルオキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基（ここで、アミノ基は

低級アルキル基で置換されていてもよい）；低級アルコキシ基；低級アルキル基で置換されていてもよいアリール基；又はシクロアルキル基を示す。

R⁵は水素原子；低級アルキル基；又はアミノ保護基を示す。

mは1を示す。

R⁶はアリール基；又はシクロアルキル基（ここで、アリール基及びシクロアルキル基は、ハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよい）を示す。

R⁷は水素原子；水酸基又は低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよく、かつ置換原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する芳香族置換基；又は-CO(Y¹), R¹²（ここで、Y¹は酸素原子；硫黄原子；又は-NR¹³；-CO(Y¹), R¹²（ここで、Y¹は酸素原子；硫黄原子；又は-NR¹³）を、R¹²は水素原子；低級アルキル基；水酸基；又はアミノ保護基を示す）を、pは0又は1を、R¹³は水素原子；水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、カルボキシル基、置換原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する置換基又はアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよい）；低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル基；ハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基；アラルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよく、かつ置換原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する置換基；アザマンチル基；又はシクロアルキリデンアミノ基を示す）を示す。

4. 一般式(1)においてR、A、X、M、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、m、R⁷又はR⁸から選ばれる少なくとも1つの記号が、下記定義を満足するものであることを特徴とする請求の範囲第1項記載のアミド化合物又は薬学的に許容される鹽付加塩。

Rはアミノ基；アミノ基で置換された低級アルコキシ基；低級アルキル基で置

換されていてもよいペラジニル基；又は低級アルキル基で置換されていてもよいビペリジル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基で置換されていてもよい）を示す。

Aは直鎖のアルキレン基を示す。

Xは酸素原子；硫黄原子；-NH-；又は-CH₂-を示す。

Mはアリーレン基を示す。

R¹、R²、R³、R⁴は同一又は異なっており、水素原子；水酸基；ハロゲン原子；又は-O-CO-R¹¹...（ここで、R¹¹...はアミノ基、アシルオキシ基又はベンジラルオキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基；又は低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基を示す）を示す。

R⁴は水素原子を示す。

mは1を示す。

R⁴はフェニル基を示す。

R¹は-COO-R¹¹...（ここで、R¹¹...は水素原子；水酸基；低級アルコキシ基、低級アルコシ低級アルコキシ基、低級アルコシカルボニル基、アシルオキシ基、ビペラジニル基、又は低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよいシクロヘキシル基；アラルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよいビペリジル基；アダマンチル基；又はシクロヘキシリデンアミノ基を示す）を示す。

5. Mがフェニレン基である請求の範囲第4項記載のアミド化合物又は薬学的に許容される酸付加塩。

6. R¹が-COO-R¹¹...（ここで、R¹¹...は低級アルキル基；又は低級アルキル基で置換されていてもよいシクロヘキシル基を示す）である請求の範囲

第4項記載のアミド化合物又は薬学的に許容される酸付加塩。

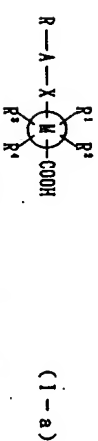
7. Xが酸素原子又は-CH₂-である請求の範囲第4項記載のアミド化合物又は薬学的に許容される酸付加塩。

8. R⁴がフェニル基であり、かつmが1である請求の範囲第4項記載のアミド化合物又は薬学的に許容される酸付加塩。

9. Rが低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基で置換されていてもよいペラジニル基、又は低級アルキル基で置換されていてもよいビペリジル基である請求の範囲第4項記載のアミド化合物又は薬学的に許容される酸付加塩。

10. R¹、R²、R³、R⁴が同一又は異なっており、水素原子；水酸基；ハロゲン原子；又は-O-CO-R¹¹...（ここで、R¹¹...は低級アルキル基又はフェニル基を示す）である請求の範囲第4項記載のアミド化合物又は薬学的に許容される酸付加塩。

11. 一般式 (I-a)



式中、RはR₁；R₂で置換されたアルコキシ基；R₃で置換されたアルキルチオ基；R₄で置換されたアルキルアミノ基；置換されていてもよい置換含有非芳香族複素環基；又は水酸基（ここで、R₁はアミノ基、グアニジノ基、アミノ基、カルバモイル基、ウレイド基、チオウレイド基、ヒドラジノ基、ヒドラジノカルボニル基又はイミノ基（これらの基は、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基又はアミノ保護基か

$-CR^1R^{1a}-$; $-C \equiv C-$; $-CO-$; $-COO-$; $-OOC-$;
 $-NR^1CO-$; $-CONR^1-$; $-NR^1SO_2-$; $-SO_2NR^1-$;
 $-CS-$; $-COS-$; $-OCO-$; $-NR^1-COO-$;
 $-OOC-NR^1-$; $-NH-CO-NH-$; $-NH-CS-NH-$;
 $-NH-C(=NH)-NH-$; 窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる
 1個以上のヘテロ原子を有する2価の芳香族置換基; 又はシクロアルキレン基
 (ここで、 R^1 は水素原子; アルキル基; シクロアルキル基; アリール基; アラ
 ルキル基; 又はアミノ保護基、
 R^1 、 R^{1a} は同一又は異なって、水素原子; アルキル基; シクロアルキル基; ア
 リール基; 又はアラルキル基を示す)を表し、
 M はアリーレン基; シクロアルキレン基; 又は酸素原子、硫黄原子又は酸素原子
 から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有し、かつ縮合環を形成してもよい2価の
 置換基を表し、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は同一又は異なって、水素原子; 水酸基; ハロゲン原子;
 水酸基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されてい
 てもよいアルキル基; アルコキシ基; メルカプト基; アルキルチオ基; アルキル
 基、アリアル基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換され
 てもよいアミノ基; ニトロ基; シアノ基; カルボキシル基; アルコキシカル
 ボニル基; アリアルコキシカルボニル基; アシル基; 又は $-O-CO-R^{11}$ (こ
 こで、 R^{11} はアミノ基、アルコキシカルボニル基、アシル基、アリアル基、
 アリアルコキシ基、アリアルコキシカルボニル基、アラルキルコキシ基、アラル
 キルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アリアルチオ基、アシル基、低級ア
 ルコキシ基、カルボキシル基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されて
 いてもよいアルキル基 (ここで、アミノ基は低級アルキル基又はアシル基で置換
 されていてもよい); 置換されていてもよいアルコキシ基; 置換されていてもよ
 いアリアル基; 置換されていてもよいシクロアルキル基; 置換されていてもよい
 アリアルコキシ基; 置換されていてもよいアラルキルコキシ基; 置換されてい

もよいアルキルチオ基; 又は置換されていてもよいアリアルチオ基を示す)を表
 し、

R^1 は水素原子; ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基; 置換されて
 いてもよいアラルキル基; 又はアミノ保護基を表し、
 m は0又は1〜6から選ばれる整数を表し、

R^1 は置換されていてもよいアリアル基; 置換されていてもよいシクロアルキル
 基; 置換されていてもよい低級アルキル基; 置換されていてもよい低級アルコキ
 シ基; 置換されていてもよい低級アルキルチオ基; 低級アルキル基、アリアル基、
 アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミ
 ノ基; 又は置換されていてもよく、かつ窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選
 ばれる1個以上のヘテロ原子を有する置換基を表し、
 R^2 は水素原子; 置換されていてもよいアルキル基; 置換されていてもよいアリ
 ール基; 置換されていてもよく、かつ窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ば
 れる1個以上のヘテロ原子を有する芳香族置換基; 又は $-CO(Y)$ (R^{11}

(ここで、 Y は酸素原子; 硫黄原子; $-NR^{11}-$; 又は $-NR^{11}-SO_2-(R^{11}$
 は水素原子; アルキル基; アラルキル基; 水酸基; アルコキシ基; アリール基;
 又はアミノ保護基を示す)を、
 p は0又は1を、

R^{11} は水素原子; 水酸基、アルコキシ基、アルコキシアルコキシ基、アルコキシ
 カルボニル基、アシルコキシ基、カルボキシル基、窒素原子、硫黄原子又は酸素
 原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する置換基又はアミノ基から選ば
 れる置換基で置換されていてもよいアルキル基 (ここで、アミノ基はアルキル基、
 アリアル基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されてい
 てもよい); 置換されていてもよいアルケニル基; 置換されていてもよいアルキ
 ニル基; 置換されていてもよいシクロアルキル基; 置換されていてもよいアリアル
 基; 置換されていてもよいアラルキル基; 置換されていてもよく、かつ窒素原
 子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する置換基;

アダマンチル基；又はシクロアルキリデンアミノ基を示す）を意味する）で置換されるアミド化合物。

14. 一般式(1-b)においてX、M、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、m、R⁷又はR⁸から選ばれる少なくとも1つの記号が、下記定義を満足するものであることを特徴とする請求の範囲第13項記載のアミド化合物。

Xは酸素原子；硫黄原子；又は-NH-を示す。

Mはアリーレン基を示す。

R¹、R²、R³、R⁴は同一又は異なって、水素原子；水酸基；ハロゲン原子；又は-O-CO-R¹¹... (ここで、R¹¹... はアミノ基、アシルオキシ基又はベンジルオキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基；又は低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基を示す)を示す。

R⁵は水素原子を示す。

mは1を示す。

R⁶はフェニル基を示す。

R⁷は-COO-R¹²... (ここで、R¹²... は水素原子；水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、ビベンジニル基、又は低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよいシクロヘキシル基；アラルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよいビベリル基；アダマンチル基；又はシクロヘキシリデンアミノ基を示す)を示す。

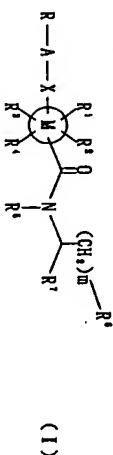
15. 薬学的に許容される担体及び請求の範囲第1~10項のいずれかに記載のアミド化合物又はその薬学的に許容される置付加塩を含んでなる医薬組成物。

16. 請求の範囲第1~10項のいずれかに記載のアミド化合物又はその薬学的に許容される置付加塩を有効成分とする炎症性サイトカイン産生抑制剤。

17. 請求の範囲第1~10項のいずれかに記載のアミド化合物又はその薬学的に許容される置付加塩を有効成分とする炎症性疾患の為の治療又はその予防薬。

[1997年1月10日(10.01.97) 国際事務局受審：出願当初の請求の範囲1-4及び10-14は補正された；他の請求の範囲は変更なし。(15頁)]

1. (補正後) 一般式 (1) :



[式中、RはR¹、R²で置換されたアルコキシ基；R³で置換されたアルキルチオ基；R⁴で置換されたアルキルアミノ基；置換されていてもよい窒素含有非芳香族複素環基；又は水酸基（ここで、R⁵はアミノ基、グアニジノ基、アミジノ基、カルバモイル基、ウレイド基、チオウレイド基、ヒドラジノ基、ヒドラジノカルボニル基又はイミノ基（これらの基は、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよい）である）を表し、

Aは鎖中に1以上の二重結合又は三重結合を有していてもよい直鎖又は分岐状のアルキレン基；又は単結合を表し、

Xは酸素原子；硫黄原子；-NR⁶-；-SO₂-；-SO₃-；-CR⁷R⁸-；-C≡C-；-C=C-；-CO-；-COO-；-OOC-；-NR⁹CO-；-CONR¹⁰-；-NR¹¹SO₂-；-SO₂NR¹²-；-CS-；-COS-；-O-CO-O-；-NR¹³-COO-；-OOC-NR¹⁴-；-NH-CO-NH-；-NH-CS-NH-；-NH-C(=NH)-NH-；窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する2価の芳香族複素環基；又はシクロアルキレン基（ここで、R¹⁵は水素原子；アルキル基；シクロアルキル基；アリール基；アラルキル基；又はアミノ保護基を、R¹⁶、R¹⁷は同一又は異なって、水素原子；アルキル基；シクロアルキル基；アリール基；又はアラルキル基を示す）を表し、Mはアリールレン基；シクロアルキレン基；又は窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有し、かつ錯合環を形成してもよい2価の複素環基を表し、

R¹、R²、R³、R⁴は同一又は異なって、水素原子（但し、R¹、R²、R³、R⁴の少なくとも一つは水素原子ではない）；水酸基；ハロゲン原子；水酸基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基；アルコキシ基；メルカプト基；アルキルチオ基；アルキル基、アリール基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基；アルコキシカルボニル基；アリールオキシカルボニル基；アシル基；又は-O-CO-R¹⁸（ここで、R¹⁸はアミノ基、アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アラルコキシカルボニル基、アラルキルオキシ基、アラルキルチオ基、カルボキシル基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい）；置換されていてもよいアルコキシ基；置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよいシクロアルキル基；置換されていてもよいアリールオキシ基；置換されていてもよいアラルキルオキシ基；置換されていてもよいアルキルチオ基；置換されていてもよいアラルキルチオ基；又は置換されていてもよいアリールチオ基を示す）を表し、

R⁵は水素原子；ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基；置換されていてもよいアラルキル基；又はアミノ保護基を表し、mは0又は1〜6から選ばれる整数を表し、

R⁶は置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよいシクロアルキル基；置換されていてもよい低級アルキル基；置換されていてもよい低級アルコキシ基；置換されていてもよい低級アルキルチオ基；低級アルキル基、アリール基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；又は置換されていてもよく、かつ窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する複素環基を表し、

R¹⁸は水素原子；置換されていてもよいアルキル基；置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよく、かつ窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ば

れる1個以上のヘテロ原子を有する芳香族複素環基；又は $-CO(Y)$ 、 R^{11} （ここで、 Y は酸素原子；硫黄原子； $-NR^{11}-$ ；又は $-NR^{11}-SO_2-(R^{11}$ は水素原子；アルキル基；アラルキル基；水酸基；アルコキシ基；アリール基；又はアミノ保護基を示す）を、

p は0又は1を、

R^{11} は水素原子；水酸基、アルコキシ基、アルコキシアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する複素環基又はアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基（ここで、アミノ基はアルキル基、アリール基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよい）；置換されていてもよいアルケニル基；置換されていてもよいアルキニル基；置換されていてもよいシクロアルキル基；置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよいアラルキル基；置換されていてもよく、かつ窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する複素環基；アグベンチル基；又はシクロアルキリデンアミノ基を示す）を表す）で表されるアミド化合物又はその薬学的に許容される酸付加塩。

2. (補正後) 一般式(1)において R 、 A 、 X 、 M 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m 、 R^6 又は R^7 から選ばれる少なくとも1つの記号が、下記定義を満足するものであることを特徴とする請求の範囲第1項記載のアミド化合物又は薬学的に許容される酸付加塩。

R は R_{11} ； R_{11} で置換されたアルコキシ基； R_{11} で置換されたアルキルチオ基； R_{11} で置換されたアルキルアミノ基；又は低級アルキル基又はアミノ保護基で置換されていてもよい窒素含有非芳香族複素環基（ここで、 R_{11} はアミノ基、グアニジノ基、アミジノ基、カルバモイル基、ウレイド基、チオウレイド基、ヒドラジノ基、ヒドラジノカルボニル基又はイミノ基（これらの基は、低級アルキル基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよい）で

ある）を示す。

A は鎖中に1以上の二重結合又は三重結合を有していてもよい直鎖又は分岐状のアルケレン基；又は単結合を示す。

X は酸素原子；硫黄原子； $-NR^{12}-$ ； $-SO-$ ； $-SO_2-$ ； $-CR^{12}R^{12}-$ ； $-C\equiv C-$ ； $-C\equiv C-$ ； $-CO-$ ； $-COO-$ ； $-OOC-$ ； $-NR^{12}CO-$ ； $-CONR^{12}-$ ； $-NR^{12}SO_2-$ ； $-SO_2NR^{12}-$ ； $-CS-$ ； $-COS-$ ； $-OCO-$ ； $-NR^{12}COO-$ ； $-OOC-NR^{12}-$ ； $-NH-CO-NH-$ ； $-NH-CS-NH-$ ； $-NH-C(=NH)-NH-$ ；窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する2価の芳香族複素環基；又はシクロアルケレン基（ここで、 R^{12} は水素原子；低級アルキル基；アラルキル基；又はアミノ保護基を、 R^{12} 、 R^{12} は同一又は異なって、水素原子；低級アルキル基；又はアラルキル基を示す）を示す。

M はアリール基；シクロアルケレン基；又は窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有し、かつ縮合環を形成してもよい2価の複素環基を示す。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は同一又は異なって、水素原子（但し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 の少なくとも一つは水素原子ではない）；水酸基；ハロゲン原子；水酸基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基；低級アルコキシ基；メルカプト基；低級アルキルチオ基；低級アルキル基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシ基；低級アルコキシカルボニル基；アリールオキシカルボニル基；アシル基；又は $-OCO-R^{11}$ （ここで、 R^{11} はアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、アラルキルオキシ基、アラルキルオキシカルボニル基、アシル基、低級アルコキシ基又はカルボキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基で置換されていてもよい）；低級アル

コキシ基；低級アルキル基、カルボキシル基又はベンジルオキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアリール基；又は置換されていてもよいシクロアルキル基を示す。

R^1 は水素原子；ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基；置換されていてもよいアラルキル基；又はアミノ保護基を示す。

m は 0 又は 1～6 から選ばれる整数を示す。

R^4 はアリール基；シクロアルキル基；又は窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる 1 個以上のヘテロ原子を有する複素環基（ここで、アリール基、シクロアルキル基及び窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる 1 個以上のヘテロ原子を有する複素環基は、低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、カルボキシル基又は低級アルコシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい）を示す。

R^1 は水素原子；水酸基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、カルボキシル基、低級アルコシカルボニル基又はアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよく、かつ窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる 1 個以上のヘテロ原子を有する芳香族複素環基；又は $-C(=O)(Y')R^{1'}$ （ここで、 Y' は酸素原子；硫黄原子； $-NR^{1''}$ ；又は $-NR^{1''}-SO_2-$ （ $R^{1''}$ は水素原子；低級アルキル基；アラルキル基；水酸基；低級アルコキシ基；又はアミノ保護基を示す）を、 D は 0 又は 1 を、 $R^{1'}$ は水素原子；水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコシカルボニル基、アシルオキシ基、カルボキシル基、窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる 1 個以上のヘテロ原子を有する複素環基又はアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよい）；低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル基；低級アルキル基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシル基、水酸基又は低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されて

いてもよいアリール基；アラルキル基；低級アルキル基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシル基、水酸基又は低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよく、かつ窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる 1 個以上のヘテロ原子を有する複素環基；アデマンチル基；又はシクロアルキリデンアミノ基を示す。

3. (補正後) 一般式 (1) において R 、 A 、 X 、 M 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m 、 R^6 又は R^7 から選ばれる少なくとも 1 つの記号が、下記定義を満足するものであることを特徴とする請求の範囲第 1 項記載のアミド化合物又は薬学的に許容される酸付加塩。

R は R_{11} ； R_{12} で置換されたアルコキシ基；又は低級アルキル基又はアミノ保護基で置換されていてもよい窒素含有非芳香族複素環基（ここで、 R_{11} はアミノ基、グアニジノ基、アミノ基又はカルバモイル基（これらの基は、低級アルキル基又はアミノ保護基で置換されていてもよい）である）を示す。

A は直鎖のアルキレン基；又は単結合を示す。

X は酸素原子；硫黄原子； $-NR^{11}$ ； $-CR^{12}R^{13}$ ； $-COO-$ ； $-OOC-$ ； $-NR^{14}CO-$ ； $-CONR^{15}$ ； $-NR^{16}SO_2-$ ； $-SO_2NR^{17}$ ；又は窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる 1 個以上のヘテロ原子を有する 2 価の芳香族複素環基（ここで、 R^{11} は水素原子；低級アルキル基；又はアミノ保護基を、 R^{12} 、 R^{13} は同一又は異なって、水素原子；又は低級アルキル基を示す）を示す。

M はアリール基；又は窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる 1 個以上のヘテロ原子を有し、かつ縮合環を形成してもよい 2 価の複素環基を示す。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は同一又は異なって、水素原子（但し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 の少なくとも一つは水素原子ではない）；水酸基；ハロゲン原子；水酸基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基；低級アルコキシ基；又は $-O-CO-R^{11}$ （ここで、

$R^{1''''}$ はアミノ基、アシルオキシ基又はアラルキルオキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基で置換されていてもよい）；低級アルコキシ基；低級アルキル基で置換されていてもよいアリール基；又はシクロアルキル基を示す。

R^1 は水素原子；低級アルキル基；又はアミノ保護基を示す。

m は 1 を示す。

R^4 はアリール基；又はシクロアルキル基（ここで、アリール基及びシクロアルキル基は、ハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよい）を示す。

R^1 は水素原子；水酸基又は低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよく、かつ窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる 1 個以上のヘテロ原子を有する芳香族酸素環基；又は $-CO(Y'')$ 、 $R^{1''''}$ （ここで、 Y'' は酸素原子；硫黄原子；又は $-NR^{1''''}-$ （ $R^{1''''}$ は水素原子；低級アルキル基；水酸基；又はアミノ保護基を示す）を、 p は 0 又は 1 を、 $R^{1''''}$ は水素原子；水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる 1 個以上のヘテロ原子を有する酸素環基又はアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよい）；低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル基；ハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基；アラルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよく、かつ窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる 1 個以上のヘテロ原子を有する酸素環基；アダマントシル基；又はシクロアルキリデンアミノ基を示す。

4. (補正後) 一般式 (1) において R 、 A 、 X 、 M 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^1 、 m 、 R^4 又は R^1 から選ばれる少なくとも 1 つの記号が、下記定義を満足するものであることを特徴とする請求の範囲第 1 項記載のアミド化合物又は薬学

的に許容される酸付加塩。

R はアミノ基；アミノ基で置換された低級アルコキシ基；低級アルキル基で置換されていてもよいピペラジニル基；又は低級アルキル基で置換されていてもよいピペリル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基で置換されていてもよい）を示す。

A は直鎖のアルキレン基を示す。

X は酸素原子；硫黄原子； $-NH-$ ；又は $-CH_2-$ を示す。

M はアリール基を示す。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は同一又は異なっており、水素原子（但し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 の少なくとも一つは水素原子ではない）；水酸基；ハロゲン原子；又は $-O-CO-R^{1''''}$ （ここで、 $R^{1''''}$ はアミノ基、アシルオキシ基又はベンジルオキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基；又は低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基を示す）を示す。

R^4 は水素原子を示す。

m は 1 を示す。

R^4 はフェニル基を示す。

R^1 は $-COO-R^{1''''}$ （ここで、 $R^{1''''}$ は水素原子；水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、ピペラジニル基、又は低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよいシクロヘキシル基；アラルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよいピペリル基；アダマントシル基；又はシクロヘキシリデンアミノ基を示す）を示す。

5. M がフェニレン基である請求の範囲第 4 項記載のアミド化合物又は薬学的に許容される酸付加塩。

6. R^1 が $-COO-R^{1'}$ (ここで、 $R^{1'}$ は低級アルキル基；又は低級アルキル基で置換されていてもよいシクロヘキシル基を示す) である請求の範囲第4項記載のミッド化合物又は薬学的に許容される置付加塩。

7. X が酸素原子又は $-CH_2-$ である請求の範囲第4項記載のミッド化合物又は薬学的に許容される置付加塩。

8. R^1 がフェニル基であり、かつ m が1である請求の範囲第4項記載のミッド化合物又は薬学的に許容される置付加塩。

9. R が低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基で置換されていてもよいヒペラジニル基、又は低級アルキル基で置換されていてもよいヒペリニル基である請求の範囲第4項記載のミッド化合物又は薬学的に許容される置付加塩。

10. (補正後) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 が同一又は異なって、水素原子 (但し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 の少なくとも一つは水素原子ではない)；水酸基；ハロゲン原子；又は $-O-CO-R^{1'}$ (ここで、 $R^{1'}$ は低級アルキル基又はフェニル基を示す) である請求の範囲第4項記載のミッド化合物又は薬学的に許容される置付加塩。

11. (補正後) 一般式 (I-a)



[式中、 R は R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 で置換されたアルコキシ基； R 、 R^1 で置換されたアルキルチオ基； R 、 R^1 で置換されたアルキルアミノ基；置換されていてもよい置換含有非芳香族複素環基；又は水酸基 (ここで、 R 、 R^1 はアミノ基、グアニジノ基、アミノ

基、カルバモイル基、ウレイド基、チオウレイド基、ヒドラジノ基、ヒドラジノカルボニル基又はイミノ基 (これらの基は、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよい) を表し、

A は鎖中に1以上の二重結合又は三重結合を有していてもよい直鎖又は分岐状のアルキレン基；又は単結合を表し、

X は酸素原子；硫黄原子； $-NR^1-$ ； $-SO-$ ； $-SO_2-$ ； $-CR^1R^{1'}$ ；

$-C \equiv C-$ ； $-C \equiv C-$ ； $-CO-$ ； $-COO-$ ； $-OOC-$ ； $-NR^1CO-$ ；

$-CONR^1-$ ； $-NR^1SO_2-$ ； $-SO_2NR^1-$ ； $-CS-$ ； $-COS-$ ；

$-OCO-$ ； $-NR^1COO-$ ； $-OOC-NR^1-$ ；

$-NH-CO-NH-$ ； $-NH-CS-NH-$ ； $-NH-C(=NH)-NH-$ ；

窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する2

価の芳香族複素環基；又はシクロアルキレン基 (ここで、 R^1 は水素原子；アル

キル基；シクロアルキル基；アリール基；アラルキル基；又はアミノ保護基を、

R^1 、 $R^{1'}$ は同一又は異なって、水素原子；アルキル基；シクロアルキル基；ア

リール基；又はアラルキル基を示す) を表し、

M はアリールレン基；シクロアルキレン基；又は窒素原子、硫黄原子又は酸素原子

から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有し、かつ縮合環を形成してもよい2価の

複素環基を表し、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は同一又は異なって、水素原子 (但し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 の

少なくとも一つは水素原子ではない)；水酸基；ハロゲン原子；水酸基、

低級アルコキシ基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい

アルキル基；アルコキシ基；メルカプト基；アルキルチオ基；アルキル基、アリ

ール基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていても

よいアミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基；アルコキシカルボニル基；

アリールオキシカルボニル基；アシル基；又は $-O-CO-R^{1'}$ (ここで、 $R^{1'}$ は

アミノ基、アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、アリール基、アリール

オキシ基、アリアルオキシカルボニル基、アラルキルオキシ基、アラルキルオキシカルボニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アシル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されているもよいアルキル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基又はアシル基で置換されているもよい）；置換されているもよいアルコキシ基；置換されているもよいアリール基；置換されているもよいシクロアルキル基；置換されているもよいアリールオキシ基；置換されているもよいアラルキルオキシ基；置換されているもよいアルキルチオ基；又は置換されているもよいアリールチオ基を示す）を被す）で表されるカルボン酸化合物。

12. (補正後) 一般式 (1-a) において R、A、X、M、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ から選ばれる少なくとも1つの記号が、下記定義を満足するものであることを特徴とする請求の範囲第11項記載のカルボン酸化合物。

R はアミノ基；アミノ基で置換された低級アルコキシ基；低級アルキル基で置換されているもよいビベンジル基；又は低級アルキル基で置換されているもよいイソペリジル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基で置換されているもよい）を示す。

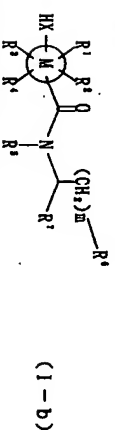
A は直鎖のアルキレン基を示す。

X は酸素原子；硫黄原子；-NH-；又は-CH₂-を示す。

M はアリール基を示す。

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ は同一又は異なって、水素原子（但し、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ の少なくとも一つは水素原子ではない）；水酸基；ハロゲン原子；又は-O-CO-R⁷（ここで、R⁷ はアミノ基、アシルオキシ基又はベンジルオキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されているもよい低級アルキル基；又は低級アルキル基で置換されているもよいフェニル基を示す）を示す。

13. (補正後) 一般式 (1-b)



[式中、X は酸素原子；硫黄原子；-NR⁸-；-SO₂-；-SO₂-；-CR⁹R¹⁰-；-C≡C-；-C≡C-；-CO-；-COO-；-OOC-；-NR¹¹CO-；-CONR¹²-；-NR¹³SO₂-；-SO₂NR¹⁴-；-CS-；-COS-；-O-CO-O-；-NR¹⁵-COO-；-OOC-NR¹⁶-；-NH-CO-NH-；-NH-CS-NH-；-NH-C(=NH)-NH-；窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する2面の芳香族複素環基；又はシクロアルキレン基（ここで、R¹ は水素原子；アルキル基；シクロアルキル基；アリール基；アラルキル基；又はアミノ保護基を、R²、R³ は同一又は異なって、水素原子；アルキル基；シクロアルキル基；アリール基；又はアラルキル基を示す）を表し、M はアリール基；シクロアルキレン基；又は窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有し、かつ複合環を形成してもよい2面の複素環基を表し、

R¹、R²、R³、R⁴ は同一又は異なって、水素原子（但し、R¹、R²、R³、R⁴ の少なくとも一つは水素原子ではない）；水酸基；ハロゲン原子；水酸基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されているもよいアルキル基；アルコキシ基；メルカプト基；アルキルチオ基；アルキル基、アリール基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されているもよいアミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシ基；アルコキシカルボニル基；アリアルオキシカルボニル基；アシル基；又は-O-CO-R¹¹（ここで、R¹¹ はアミノ基、アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、アリール基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシ基、アラルキルオキシカルボニル基、又は低級アルキル基で置換されているもよいフェニル基を示す）を示す。

シカルボニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アシル基、低級アルコキシ基、カルボキシ基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されているもよいアルキル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基又はアシル基で置換されているもよい）；置換されているもよいアルコキシ基；置換されているもよいアリール基；置換されているもよいシクロアルキル基；置換されているもよいアリールオキシ基；置換されているもよいアルキルオキシ基；置換されているもよいアルキルチオ基；又は置換されているもよいアリールチオ基を示す）を被し、

R^1 は水素原子；ハロゲン原子で置換されているもよいアルキル基；置換されているもよいアルキル基；又はアミノ保護基を表し、

m は 0 又は 1 から選ばれる整数を表し、

R^1 は置換されているもよいアリール基；置換されているもよいシクロアルキル基；置換されているもよい低級アルコキシ基；置換されているもよい低級アルキルチオ基；低級アルキル基、アリール基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されているもよいアミノ基；又は置換されているもよく、かつ窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる 1 個以上のヘテロ原子を有する複素環基を表し、

R^1 は置換されているもよいアリール基；置換されているもよく、かつ窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる 1 個以上のヘテロ原子を有する芳香族複素環基；又は $-CO(Y)$ 、 R^{11} （ここで、 Y は酸素原子；硫黄原子； $-NR^{11-}$ ；又は $-NR^{11}-SO_2-$ （ R^{11} は水素原子；アルキル基；アラルキル基；水酸基；アルコキシ基；アリール基；又はアミノ保護基を示す）を、

p は 0 又は 1 を、

R^{11} は水素原子；水酸基、アルコキシ基、アルコキシアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる 1 個以上のヘテロ原子を有する複素環基又はアミノ基から選ばれる置換基で置換されているもよいアルキル基（ここで、アミノ基はアルキル基、アリール基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されてい

てもよい）；置換されているもよいアルケニル基；置換されているもよいアルキニル基；置換されているもよいシクロアルキル基；置換されているもよいアリール基；置換されているもよいアラルキル基；置換されているもよく、かつ窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる 1 個以上のヘテロ原子を有する複素環基、アダマントル基；又はシクロアルキリデンアミノ基を示す）で被されるアミド化合物。

14. (補正後) 一般式 (1-b) において X 、 M 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m 、 R^6 又は R^7 から選ばれる少なくとも 1 つの記号が、下記定義を満足するものであることを特徴とする請求の範囲第 13 項記載のアミド化合物。

X は酸素原子；硫黄原子；又は $-NH-$ を示す。

M はアリール基を示す。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は同一又は異なって、水素原子（但し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 の少なくとも一つは水素原子ではない）；水酸基；ハロゲン原子；又は $-O-CO-R^{11}$ （ここで、 R^{11} はアミノ基、アシルオキシ基又はベンゾルオキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されているもよい低級アルキル基；又は低級アルキル基で置換されているもよいフェニル基を示す）を示す。

R^4 は水素原子を示す。

m は 1 を示す。

R^1 はフェニル基を示す。

R^1 は $-COO-R^{11}$ （ここで、 R^{11} は水素原子；水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、ビベンジニル基、又は低級アルキル基で置換されているもよいアミノ基から選ばれる置換基で置換されているもよいアルキル基；低級アルキル基で置換されているもよいシクロヘキシル基；アラルキル基；低級アルキル基で置換されているもよいビベンジニル基；アダマントル基；又はシクロヘキシリデンアミノ基を示す）を示す。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP96/02305

15. 薬学的に許容される担体及び請求の範囲第1～10項のいずれかに記載の
アミド化合物又はその薬学的に許容される酸付加塩を含んでなる医薬組成物。

16. 請求の範囲第1～10項のいずれかに記載のアミド化合物又はその薬学的
に許容される酸付加塩を有効成分とする炎症性サイトカイン産生抑制剤。

17. 請求の範囲第1～10項のいずれかに記載のアミド化合物又はその薬学的
に許容される酸付加塩を有効成分とする炎症性疾患の為の治療又はその予防薬。

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl. ⁶ C07C235/60, 279/08, C07D211/34, 241/04, 295/08, 295/10, 263/58, 271/06, A61K31/215, 31/445, 31/495 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl. ⁶ C07C235/60, 279/08, C07D211/34, 241/04, 295/08, 295/10, 263/58, 271/06, A61K31/215, 31/445, 31/495 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched	
Bibliographic data have been examined during the international search (extent of data base not, where practicable, search terms used) CMS ONLINE			
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category ¹	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
X	JP, 63-238051, A (Showa Denko K.K., Yusuke Okamoto), October 4, 1988 (04. 10. 88), Claim; pages 5 to 11 (Family: none)	1-3, 11, 12, 15, 17	
A	JP, 63-239256, A (Showa Denko K.K., Yusuke Okamoto), October 5, 1988 (05. 10. 88), Claim; pages 6 to 16, 20 to 22 (Family: none)	4-10, 16	
X	JP, 48-18241, A (Imperial Chemical Industries Ltd.), March 7, 1973 (07. 03. 73), Claim; page 2; page 5, lower left column; page 8, upper left column & GB, 1391444, A & CH, 573393, A & CH, 575908, A	1-3, 11, 12, 15, 17	
A		4-10, 16	
X		1-3, 13, 15, 17	
		14, 16	
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.			
1. Special categories of cited documents: "A" document relating to the present state of the art which is not considered to be of particular relevance to the invention "JP" Japanese document has been published in or after the international filing date of the present application "X" document which may have priority over the present application or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "E" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "G" document number of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search November 7, 1996 (07. 11. 96)		Date of mailing of the international search report November 19, 1996 (19. 11. 96)	
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer Telephone No.	
Filing No.			

国際調査報告

国際出版番号 PCT/JP96/02305

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07C235/60, 279/08, C07D211/34, 241/04, 295/08, 295/10, 263/58, 271/06, A61K31/215, 31/445, 31/495

B. 調査を行った分野 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07C235/60, 279/08, C07D211/34, 241/04, 295/08, 295/10, 263/58, 271/06, A61K31/215, 31/445, 31/495

本国際調査報告の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に利用した月期)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名、及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J.P. 63-238051, A (昭和電工株式会社、同本影印) 4, 10頁, 1988 (04, 10, 88) 特許請求の範囲, 第5-11頁 (フタミリーナ)	1-3, 11, 12, 15, 17 4-10, 16
A	J.P. 63-239256, A (昭和電工株式会社、同本影印) 5, 10頁, 1988 (05, 10, 88) 特許請求の範囲, 第6-16, 20-22頁 (フタミリーナ)	1-3, 11, 12, 15, 17 4-10, 16
X	J.P. 48-18241, A (インペリアル・ケミカル・インダストリーズ・ リミテッド) 7, 3頁, 1973 (07, 03, 73) 特許請求の範囲, 第2頁, 第5頁左下欄, 第8頁上欄 &GB, 1391444, A &CH, 573393, A &CH, 575908, A	1-3, 13, 15, 17 14, 16

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パラントフアミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す
もの
「B」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたも
の
「X」 特に関連のある文献であつて、当該文献のみで発明
の
「Y」 特に関連のある文献であつて、当該文献と他の1以
上
の
「Z」 特に関連のある文献であつて、当該文献と他の1以
上
の
「O」 口頭による開示、使用、展示等に及ぼす文献
「P」 国際出願日以前、かつ優先権の主張となる出願
「Q」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 07. 11. 96

国際調査報告の発送日

49.1.96

国際調査機関の名称及び国 際特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁長官 (権限のある職員) 今村 均 英子 印	4H 9547
電話番号 03-3581-1101 内線 3444		